DEGRADADORES DE STAT6 Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. N.º 63/579,812, presentada el 30 de agosto de 2023, la solicitud provisional de EE. UU. N.º 63/617,359, presentada el 3 de enero de 2024, la solicitud provisional de EE. UU. N.º 63/649,863, presentada el 20 de mayo de 2024 y la solicitud provisional de EE. UU. N.º 63/678,903, presentada el 2, 2024 de agosto.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0002] La presente invención se refiere a compuestos y métodos útiles para la modulación del transductor de señales y activador de la transcripción 6 ("STAT6") vía ubiquitinación y/o degradación por compuestos según la presente invención. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP) o Sistema Ubiquitina-Proteasoma (UPS) es una vía crítica que regula proteínas clave y degrada proteínas mal plegadas o anormales. La UPP es fundamental para múltiples procesos celulares y, si está defectuosa o desequilibrada, conduce a la patogenia de una diversidad de enfermedades. El acoplamiento covalente de la ubiquitina a sustratos proteicos específicos se consigue a través de la acción de las ubiquitina ligasas E3.

[0004] La UPP se usa para inducir la degradación selectiva de proteínas, incluyendo el uso de proteínas de fusión para ubiquitinar artificialmente proteínas diana y sondas sintéticas de molécula pequeña para inducir la degradación dependiente del proteasoma. Los compuestos bifuncionales compuestos por un ligando de unión a la proteína diana y un ligando a la ubiquitina ligasa E3, indujeron la degradación mediada por el proteasoma de proteínas seleccionadas a través de su reclutamiento a la ubiquitina ligasa E3 y su posterior ubiquitinación. Estas moléculas similares a fármacos ofrecen la posibilidad de control temporal sobre la expresión de proteínas. Tales compuestos son capaces de inducir la inactivación de una proteína de interés tras su adición a células o administración a un animal o ser humano, y podrían ser útiles como reactivos bioquímicos y conducir a un nuevo paradigma para el tratamiento de enfermedades mediante la eliminación de proteínas patógenas u oncogénicas (Crews, C., Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnnekloth, J.S. Jr., Chembiochem, 2005, 6(l):40-46).

[0005] El transductor de señales y activador de la transcripción 6 (STAT6 o Interleukin-4-Stat/IL4-STAT) es un factor de transcripción intratable que pertenece a la familia de proteínas estructuralmente

conservada del Transductor de Señales y Activador de la Transcripción (STAT) (STAT1 a STAT6). La activación de STAT6, al igual que otras proteínas STAT, se desencadena tras la unión de hormonas, citoquinas inmunomoduladoras o factores de crecimiento a receptores específicos de la superficie celular. Una vez activada, ocurre la fosforilación de un residuo de tirosina C-terminal, lo que conduce a la translocación y transmisión de señales del citosol al núcleo, dando lugar a la activación de la expresión génica.

[0006] STAT6 está implicada en el control de la inmunidad de Tipo 2, las alergias. Puede participar en la reacción alérgica mediada por IL-4/IL-13 y desempeñar un papel vital en la diferenciación de las células T auxiliares de tipo 2 (Th2). (Hebenstreit et al. "Signaling mechanisms, interaction partners, and target genes of STAT6." *Cytokine & growth factor reviews* 17.3 (2006): 173-188; Chapoval et al. "Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6." *Journal of leukocyte biology* 87.6 (2010): 1011-1018). STAT6 es un nodo clave que se activa principalmente en la vía de la Janus quinasa (JAK) por las citocinas inflamatorias, la interleucina-4 (IL4) y la interleucina-13 (IL13) y sus receptores afines, que son producidos por las células Th2, los mastocitos y los basófilos. Las mutaciones de STAT6 en humanos se han asociado a alergias graves tales como asma y eccema (Goenka y Kaplan. "Transcriptional regulation by STAT6." *Immunologic research* 50.1 (2011): 87-96.). Es necesario descubrir y desarrollar fármacos STAT6, por ejemplo para tratar enfermedades alérgicas/inflamatorias y cánceres (Glosson et al. "Wheezing and itching: The requirement for STAT proteins in allergic inflammation." *Jak-Stat* 1.1 (2012): 3-15; Loh et al. "Signal transducer and activator of transcription (STATs) proteins in cancer and inflammation: functions and therapeutic implication." *Frontiers in oncology* 9 (2019): 48). Por ello, los compuestos de moléculas pequeñas que aprovechan la degradación de proteínas mediada por ligasas E3 para atacar proteínas asociadas a enfermedades tales como STAT6 son prometedores como agentes terapéuticos.

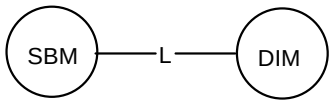
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos bifuncionales, que funcionan para reclutar la proteína STAT6 a la ubiquitina ligasa E3 para su degradación, y métodos de preparación y usos de los mismos. En particular, la presente divulgación proporciona compuestos bifuncionales, que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de la proteína STAT6, que es entonces degradada y/o inhibida de otro modo por los compuestos bifuncionales como se describe en el presente documento. También se proporcionan compuestos monovalentes, que encuentran utilidad como inductores de la ubiquitinación dirigida de la proteína STAT6, que luego es degradada y/o inhibida de otro modo por los compuestos monovalentes como se describe en el presente documento. Una ventaja de los compuestos proporcionados en el presente documento es que es posible una amplia gama de actividades farmacológicas,

consistentes con la degradación/inhibición de la proteína STAT6. Además, la descripción proporciona métodos para utilizar una cantidad eficaz de los compuestos como se describe en el presente documento para el tratamiento o la mejora de una afección de la enfermedad, tal como trastornos inflamatorios.

[0008] La presente solicitud se refiere además a la degradación dirigida de la proteína STAT6 mediante el uso de moléculas bifuncionales, incluidas moléculas bifuncionales que unen una fracción de unión a cereblón o VHL a un ligando que se une a la proteína STAT6.

[0009] Ahora se ha descubierto que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como degradadores de la proteína STAT6. Tales compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada variable es como se define y se describe en el presente documento.

[0010] Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con la regulación de las vías de señalización que implican a la proteína STAT6. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen aquellos descritos en el presente documento.

[0011] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de la proteína STAT6 en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que se producen en los tejidos corporales; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de STAT6 o degradadores de STAT6 u otros reguladores del ciclo celular, la metástasis, la angiogénesis y la evasión de células inmunitarias, *in vitro* o *in vivo*.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0012] La FIGURA 1 muestra la degradación rápida y altamente potente (A) y selectiva (B) de STAT6 por **I-1** en PBMC humanas.

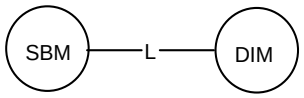
[0013] La FIGURA 2 muestra las potencias superiores de inhibición de IL-4 e IL-13 TARC (A) y CD23 (B) logradas por el degradador de STAT6 **I-1** frente a dupilumab (C) en PBMC humanas. Datos de Dupilumab: LeFloc'h et al. Allergy 2020, 75(5):1188-1204.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS REALIZACIONES

1. Descripción general de determinadas realizaciones de la invención:

[0014] Los compuestos de la presente invención, y las composiciones de los mismos, son útiles como degradadores y/o inhibidores de la proteína STAT6. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado degrada y/o inhibe STAT6.

[0015] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

SBM es una fracción de unión a STAT6 capaz de unirse a la proteína STAT6 como se define y se describe en el presente documento;

L es una fracción bivalente que une la SBM al DIM como se define y se describe en el presente documento; y

DIM es una fracción inductora de degradación seleccionada entre una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (LBM), un mimético de lisina y un hidrógeno como se define y se describe en el presente documento.

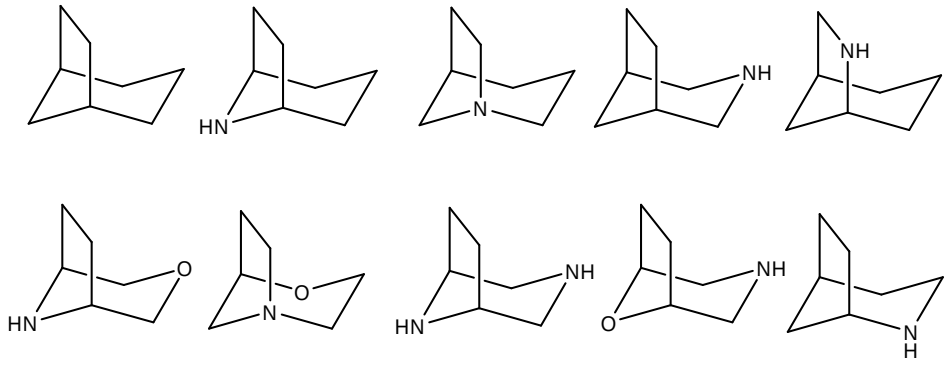
2. Compuestos y definiciones:

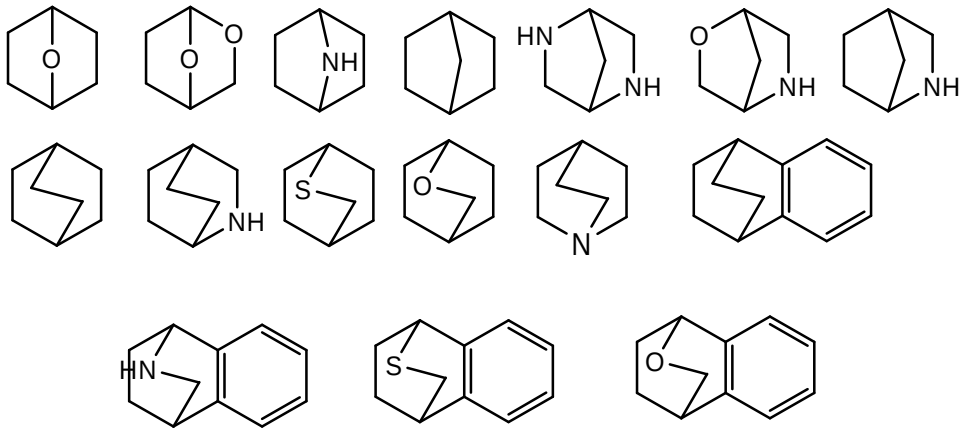
[0016] Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos en general en el presente documento y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se utilizan en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75.ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "*March's Advanced Organic Chemistry*", 5.ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia.

[0017] La expresión "alifático" o "grupo alifático", como se utiliza en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está totalmente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un grupo hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está totalmente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de acoplamiento a el resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras

realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_6 que está totalmente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de acoplamiento con el resto de la molécula. En algunas realizaciones, un anillo carbocíclico puede ser un anillo bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 5-12 miembros. Un anillo carbocíclico puede incluir uno o más sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S). Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0018] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como lo define la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo de cadena principal del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos de cadena principal (excluyendo hidrógeno). En algunas realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros de anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos bicíclicos unidos con puente son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos grupos que se exponen a continuación donde cada grupo está acoplado al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique otra cosa, un grupo bicíclico con puente es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se expone para los grupos alifáticos. Adicionalmente o como alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente es opcionalmente sustituido. Los bicíclicos con puente de ejemplo incluyen:





[0019] La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Son grupos alquilo inferiores de ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

[0020] La expresión "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0021] El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

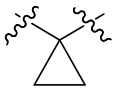
[0022] El término "insaturado", como se utiliza en el presente documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

[0023] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cadena hidrocarbonada C_{1-8} (o C_{1-6}) bivalente, saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas de alquileno, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

[0024] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $–(CH_2)_n–$, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0025] El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos que se describen a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0026] Como se utiliza en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo

ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:  .

[0027] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0028] El término "arilo", utilizado solo o como parte de una fracción mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático que incluye, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se utiliza en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares. El término "arilenilo" se refiere a grupos arilo bivalentes (por ejemplo, fenilenilo).

[0029] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se utilizan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterociclilos. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con las expresiones "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de las cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas. El término "heteroarilenilo" se refiere a grupos heteroarilo bivalentes (por ejemplo, piridilenilo).

[0030] Como se utiliza en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a una fracción heterocíclica estable monocíclica de 5–7 miembros o bicíclica de 7–10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se define anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4–dihidro–2*H*–pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o $^{+}$NR (como en *N*–pirrolidinilo sustituido).

[0031] Un anillo heterocíclico se puede acoplar a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está condensado con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*–indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo. En algunas realizaciones, un anillo heterocíclico puede ser un anillo bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico de 5-12 miembros. Un anillo heterocíclico puede incluir uno o más sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S). El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

[0032] Como se utiliza en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir fracciones de arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

[0033] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la divulgación pueden contener fracciones "sustituidas". En general, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se sustituyen por un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferiblemente aquellas que dan

como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

[0034] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, which may be substituted with R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ which may be substituted with R°; –CH=CHPh, which may be substituted with R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-pyridyl which may be substituted with R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}S\ R°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}P(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}P(O)R°_2$; $–(CH_2)_{0–4}OP(O)R°_2$; $–(CH_2)_{0–4}OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)$O–N(R°)_2$; o –(alquileno $C_{1–4}$ lineal o ramificado)$C(O)O–N(R°)_2$, donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático $C_{1–6}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarílico de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3–6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3–12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

[0035] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $–(CH_2)_{0–2}R^\lambda$, $–(haloR^\lambda)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$, $–(CH_2)_{0–2}OR^\lambda$, $–(CH_2)_{0–2}CH(OR^\lambda)_2$; $-O(haloR^\lambda)$, –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)R^\lambda$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0–2}C(O)OR^\lambda$, $–(CH_2)_{0–2}SR^\lambda$, $–(CH_2)_{0–2}SH$, $–(CH_2)_{0–2}NH_2$, $–(CH_2)_{0–2}NHR^\lambda$, $–(CH_2)_{0–2}NR^\lambda_2$, $–NO_2$, $–SiR^\lambda_3$, $–OSiR^\lambda_3$, $-C(O)SR^\lambda$, –($C_{1–4}$ straight or branched alkylene)$C(O)OR^\lambda$, o $–SSR^\lambda$ en donde cada R^λ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ o un 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o un anillo de arilo que tiene 0–4 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0036] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, or $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros, sin sustituir, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros, sin sustituir, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0037] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $–R^\lambda$, $-(haloR^\lambda)$, -OH, $–OR^\lambda$, $–O(haloR^\lambda)$, –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\lambda$, $–NH_2$, $–NHR^\lambda$, $–NR^\lambda_2$ o $–NO_2$, en donde cada R^λ está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0038] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $–R^\dagger$, $–NR^\dagger_2$, $–C(O)R^\dagger$, $–C(O)OR^\dagger$, $–C(O)C(O)R^\dagger$, $–C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $–C(S)NR^\dagger_2$, $–C(NH)NR^\dagger_2$ o $–N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, –OPh sin sustituir o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros, sin sustituir, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, independientemente de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con sus uno o más átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3–12 miembros, sin sustituir, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0039] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $–R^\lambda$, $-(haloR^\lambda)$, –OH, $–OR^\lambda$, $–O(haloR^\lambda)$, –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\lambda$, $–NH_2$, $–NHR^\lambda$, $–NR^\lambda_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^λ está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0040] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1–19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

[0041] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1–4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en su caso, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados se purifican en forma de sal por conveniencia y/o facilidad de purificación, por ejemplo, utilizando una fase móvil ácida o básica durante la cromatografía. Las formas de sales de los compuestos proporcionados que se forman durante la purificación cromotográfica se contemplan en el presente documento (por ejemplo, sales de diamonio) y son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

[0042] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro

asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de conformidad con la presente invención.

[0043] Como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un margen del 20% de un valor determinado. En algunas realizaciones, el término "aproximadamente" se refiere a dentro del 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de un valor dado.

[0044] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "compuesto proporcionado" se refiere a cualquier género, subgénero y/o especie expuestos en el presente documento.

[0045] Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une y/o inhibe la proteína STAT6 con afinidad medible. En determinadas realizaciones, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

[0046] Como se utiliza en el presente documento, el término "degradador" se define como un compuesto heterobifuncional que se une a y/o inhibe tanto la proteína STAT6 como una ligasa E3 con afinidad medible dando lugar a la ubiquitinación y posterior degradación de la proteína STAT6. En determinadas realizaciones, un degradador tiene una DC_{50} de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM. Como se utiliza en el presente documento, el término "monovalente" se refiere a un compuesto degradador sin una fracción de unión a ligasa E3 añadida.

[0047] Un compuesto de la presente invención puede estar conectado a una fracción detectable. Se apreciará que tales compuestos son útiles como agentes de formación de imágenes. Un experto habitual en la técnica reconocerá que una fracción detectable se puede acoplar a un compuesto proporcionado *via* un

sustituyente adecuado. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustituyente adecuado" se refiere a una fracción que es capaz de acoplarse covalentemente a una fracción detectable. Tales fracciones son bien conocidas por un experto en la técnica e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, una fracción de carboxilato, una fracción de amino, una fracción de tiol o una fracción de hidroxilo, por nombrar sólo algunos. Se apreciará que dichas fracciones se pueden acoplar directamente a un compuesto proporcionado o *via* un grupo conector, tal como una cadena hidrocarbonada bivalente saturada o insaturada. En algunas realizaciones, dichas fracciones se pueden acoplar a través de química de clic. En algunas realizaciones, dichas fracciones se pueden acoplar a través de una cicloadición 1,3 de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de la química de clic son conocidos en la técnica e incluyen los descritos por Rostovtsev. *et al.*, *Angew*. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 y Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0048] Como se utiliza en el presente documento, la expresión "fracción detectable" se usa indistintamente con el término "marcador" y se refiere a cualquier fracción susceptible de ser detectada, por ejemplo, marcadores primarios y secundarios. Los marcadores primarios, tales como radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, o ^{14}C), los marcadores de masa y los marcadores fluorescentes son grupos indicadores que generan señales que se pueden detectar sin modificaciones adicionales. Las fracciones detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

[0049] La expresión "marcador secundario", como se utiliza en el presente documento, se refiere a fracciones tales como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo intermedio para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el intermedio secundario puede incluir conjugados de estreptavidina-enzima. Para los marcadores de antígenos, los intermedios secundarios pueden incluir conjugados anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios porque transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía por resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

[0050] Las términos "marcador fluorescente", "colorante fluorescente" y "fluoróforo", como se utilizan en el presente documento, se refieren a fracciones que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcadores fluorescentes incluyen, pero no se limitan a: Colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY colorantes (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirrodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Azul Cascada, Amarillo Cascada, Cumarina 343, Colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansilo, Dapoxilo, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina,

Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lisamina rodamina B, Azul Marino, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregón 488, Verde Oregón 500, Verde Oregón 514, Azul Pacífico, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Verde Rodamina, Rojo Rodamina, Verde Rhodol, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametilo-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Rojo Texas, Rojo Texas-X.

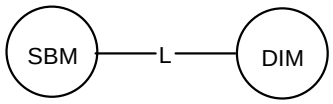
[0051] La expresión "marcador de masa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier fracción que sea susceptible de ser detectada de forma única en virtud de su masa usando técnicas de detección por espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de marcadores de masa incluyen marcadores de liberación de electróforos tales como Ácido N-[3-[4'-[(p-Metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecótico, 4'-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metilacetofenona y sus derivados. La síntesis y utilidad de estos marcadores de masa se describen en las Patentes de EE.UU. 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020 y 5,650,270. Otros ejemplos de marcadores de masa incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud y composición de bases variables, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de longitud y composición de monómeros variables. También se pueden usar como marcadores de masa una gran diversidad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa apropiado (100-2000 Dalton).

[0052] Los términos "afinidad medible" e "inhibición medible", como se utilizan en el presente documento, significan un cambio medible en la actividad de la proteína STAT6 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y la proteína STAT6, y una muestra equivalente que comprende la proteína STAT6, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

[0053] Como se utiliza en el presente documento, el término "referencia" describe un estándar o control con respecto al cual se realiza una comparación. En algunas realizaciones, una muestra o sujeto de "referencia" es aquel que es suficientemente similar a una muestra o sujeto de interés particular para permitir una comparación relevante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un agente, animal, individuo, población, muestra, secuencia o valor de interés se compara con un agente, animal, individuo, población, muestra, secuencia o valor de referencia o control. En algunas realizaciones, una referencia o control se prueba y/o determina sustancialmente de forma simultánea con la prueba o determinación de interés. En algunas realizaciones, una referencia o control es una referencia o control histórico, opcionalmente plasmado en un soporte tangible. Normalmente, como comprenderán los expertos en la técnica, una referencia o control se determina o caracteriza en condiciones o circunstancias comparables a las de la evaluación. Los expertos en la técnica apreciarán cuándo existen suficientes similitudes para justificar la confianza en y/o la comparación con una posible referencia o control particular.

3. Descripción de realizaciones de ejemplo:

[0054] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

SBM es una fracción de unión a STAT6 capaz de unirse a la proteína STAT6 como se define y se describe en el presente documento;

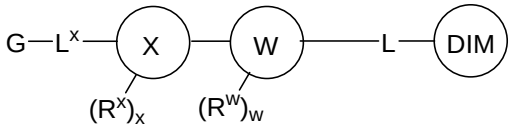
L es una fracción bivalente que une la SBM al DIM como se define y se describe en el presente documento; y

DIM es una fracción inductora de degradación seleccionada entre una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (LBM), un mimético de lisina y un hidrógeno como se define y se describe en el presente documento.

[0055] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **I** afecta específicamente, como mecanismo de acción primario, a la degradación de STAT6.

Fracción de unión a STAT6 (SBM)

[0056] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que SBM es una fracción de unión a STAT6 de fórmula **I-a**:

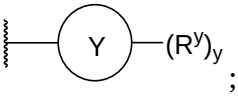


I-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y describen en el presente documento, y en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbocililenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno, o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^w, R^x, y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, y -$NRS(O)_2$R;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

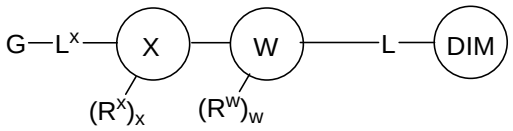
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^X es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-;

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0057] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que SBM es una fracción de unión a STAT6 de fórmula **I-a'**:



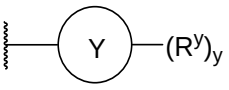
I-a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y describen en el presente documento, y en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con

1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno, o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^w, R^x, y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

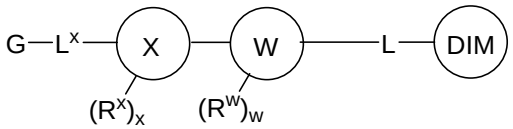
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^X es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$; y

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0058] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que SBM es una fracción de unión a STAT6 de fórmula **I-a''**:

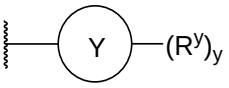


I-a''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y describen en el presente documento, y en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno, o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^w, R^x, y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

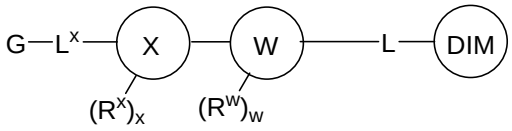
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^x es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$.

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0059] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a'''**:

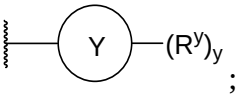


I-a'''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y se describen en el presente documento, en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno, o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^w se selecciona independientemente entre hidrógeno, $R^{A'}$, $R^{B'}$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada $R^{A'}$ es independientemente R^A o un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 8-10 miembros con1-

4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada $R^{B'}$ es independientemente $-L^B-Cy^{B1}-H$ o $-L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}$;

cada L^B es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CRF-, -CR(OR)-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ -S(O)(NR)- o -CR=CR-;

cada Cy^{B1} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada Cy^{B2} es independientemente un anillo opcionalmente seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

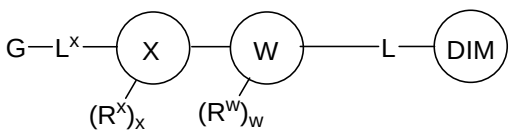
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^x es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$.

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0060] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a''''**:

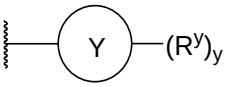


I-a''''

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y se describen en el presente documento, en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno, o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^w se selecciona independientemente entre hidrógeno, R^A, $R^{B'}$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo de arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

cada $R^{B'}$ es independientemente $-L^B-Cy^{B1}-H$ o $-L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}$;

cada L^B es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por-O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)R-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CRF-, -CR(OR)-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ -S(O)(NR)- o -CR=CR-;

cada Cy^{B1} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros o que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno y azufre, y un arilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada Cy^{B2} es independientemente un anillo opcionalmente seleccionado de fenilo, un anillo monocíclico o bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

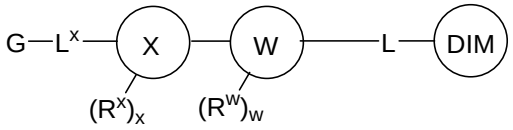
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^x es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -C(NR)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)(NR)-, o -CR=CR-; y

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0061] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a''''-1**

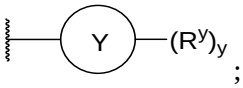


I-a''''-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y DIM son como se definen y se describen en el presente documento, en el que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno o  ;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^w, R^x, y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^X es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

[0062] En algunas realizaciones, el Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

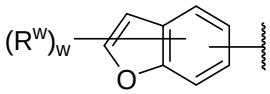
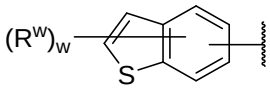
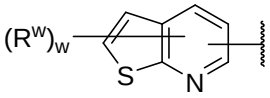
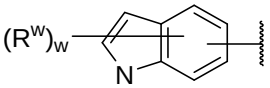
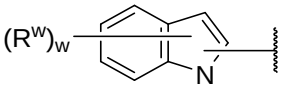
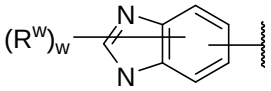
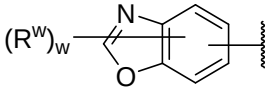
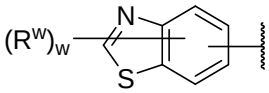
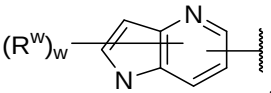
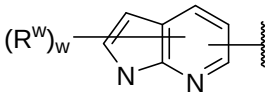
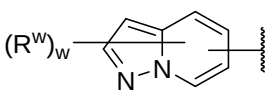
[0063] En algunas realizaciones, el Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

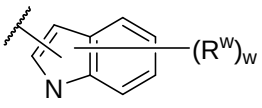
[0064] En algunas realizaciones, elAnillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1 heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el

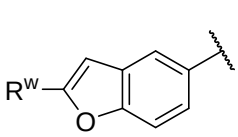
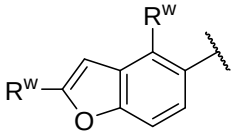
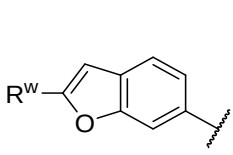
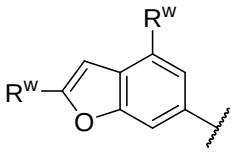
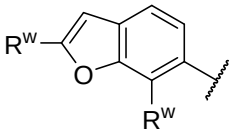
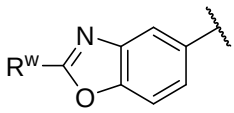
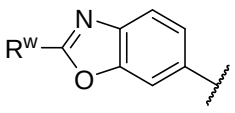
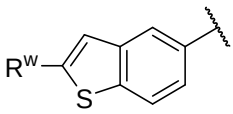
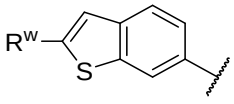
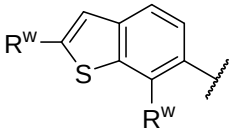
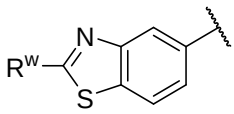
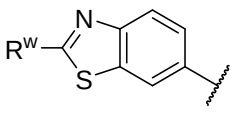
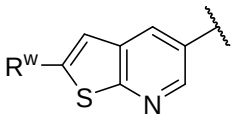
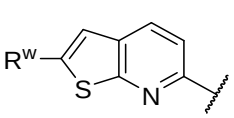
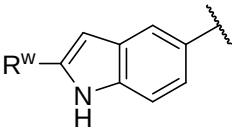
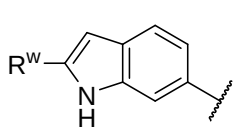
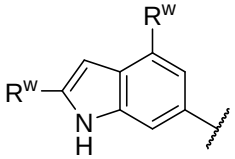
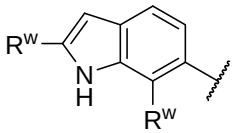
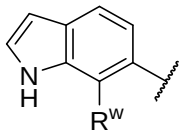
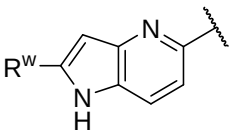
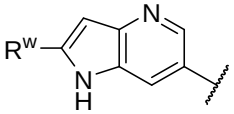
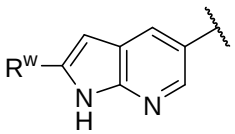
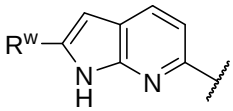
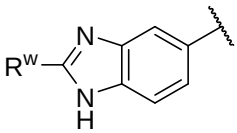
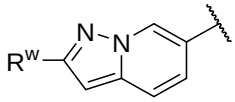
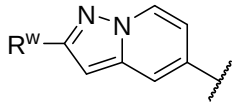
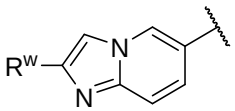
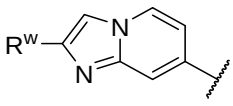
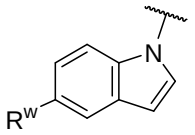
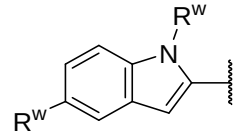
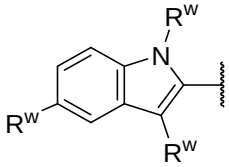
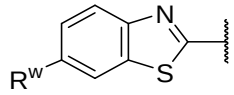
Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W es indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tienopiridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3,-*b*]piridinilo, pirazolil[1,5-*a*]piridinilo o imidazo[1,2-*a*]piridinilo.

[0065] En algunas realizaciones, el Anillo W es azaindazolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6-, o 7-azaindazolilo). En algunas realizaciones, el Anillo W es pirrolol[2,3-*c*]piridinilo. En algunas realizaciones, el Anillo W es indolizinilo.

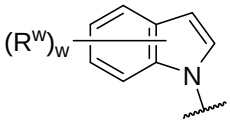
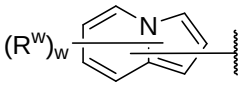
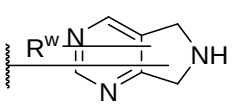
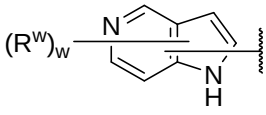
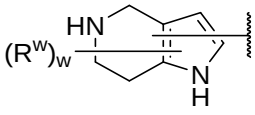
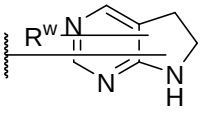
[0066] Se entenderá que, en los párrafos precedentes o siguientes en los que sólo se representa un único punto de acoplamiento ( ) en el Anillo W, la " " representada representa el punto de acoplamiento al Anillo X, y un punto de acoplamiento adicional a -L-DIM puede sustituir a un -H en cualquier punto del Anillo W según lo permita la valencia.

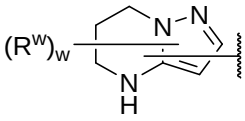
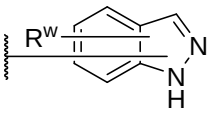
[0067] En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

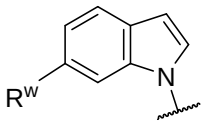
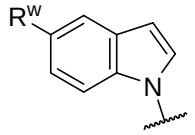
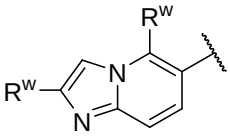
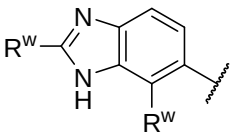
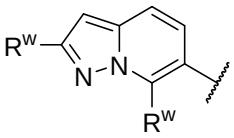
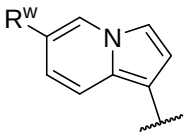
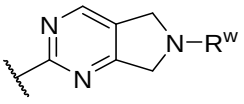
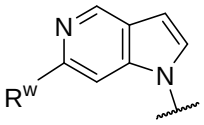
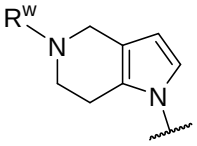
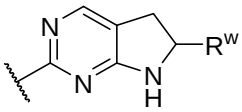
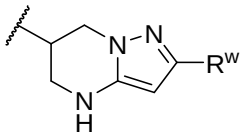
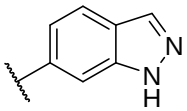
[0068] En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

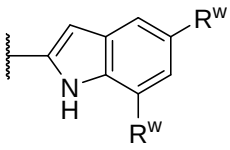
[0069] En algunas realizaciones, el Anillo W es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

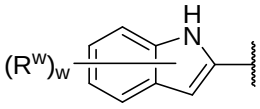
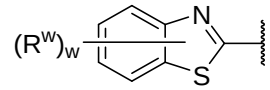
[0070] En algunas realizaciones, el anillo W es el representado en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

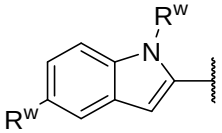
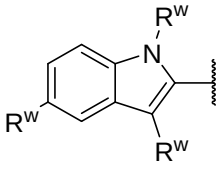
[0071] En algunas realizaciones, el Anillo W es  ,  ,  ,  ,  ,  ,

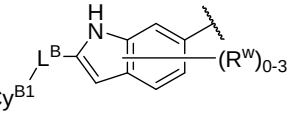
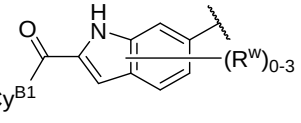

, o 
.

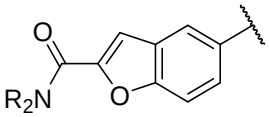
[0072] En algunas realizaciones, el Anillo W es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

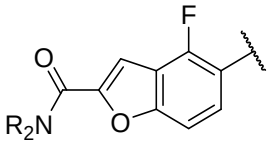
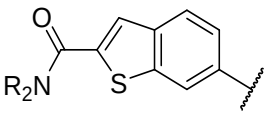
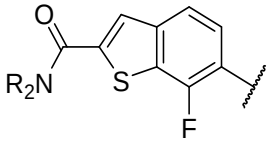
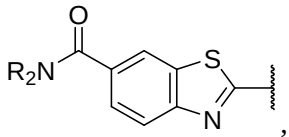
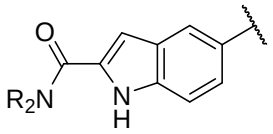
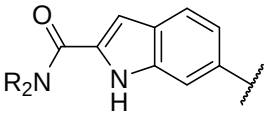
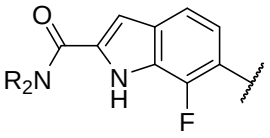
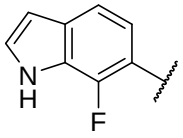
[0073] En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

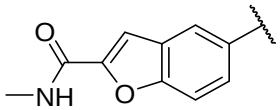
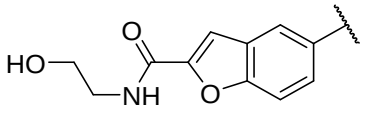
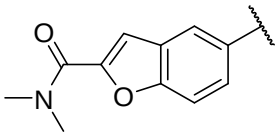
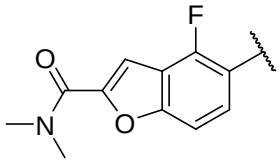
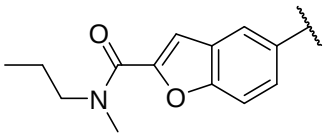
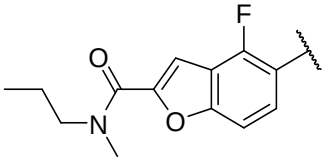
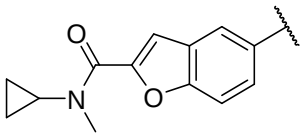
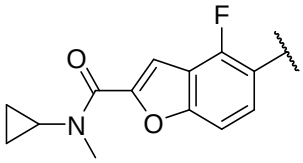
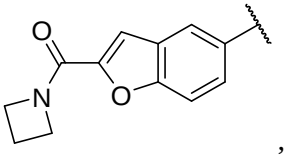
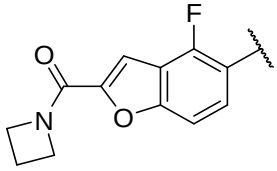
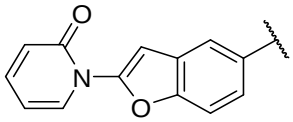
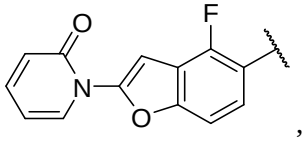
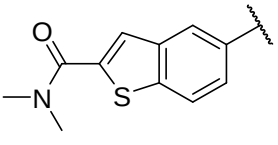
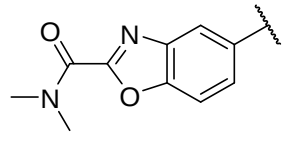
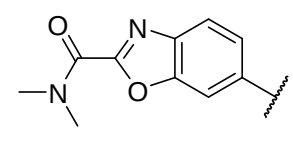
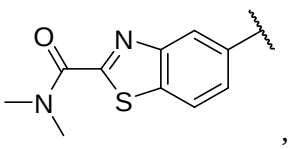
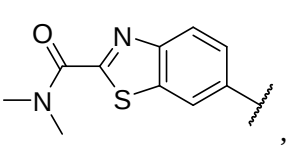
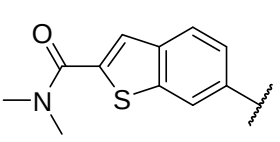
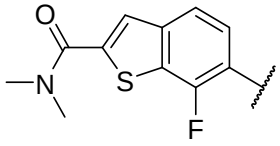
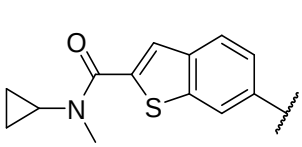
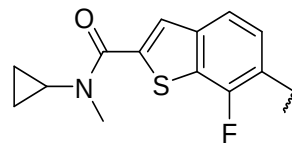
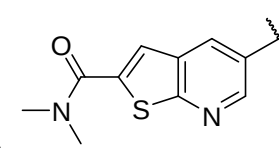
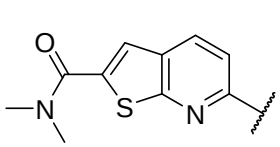
[0074] En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  .

[0075] En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  .

[0076] En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

[0077] En algunas realizaciones, el Anillo W y sus sustituyentes R^w son  ,


,

,

,

,

,

,

, o

.

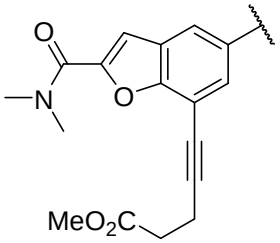
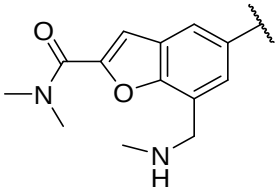
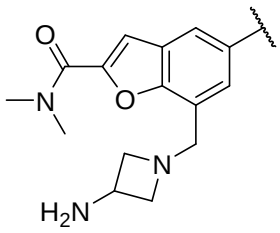
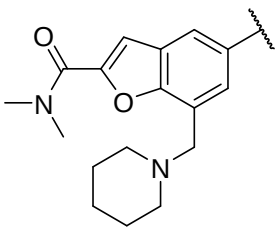
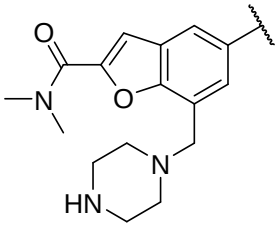
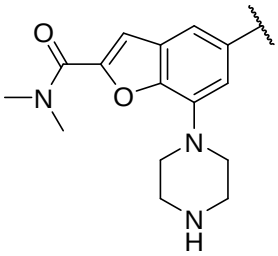
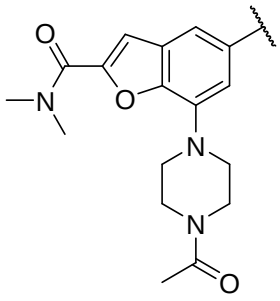
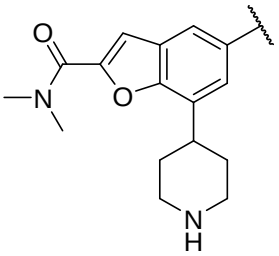
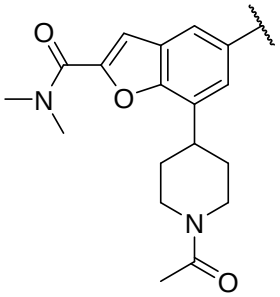
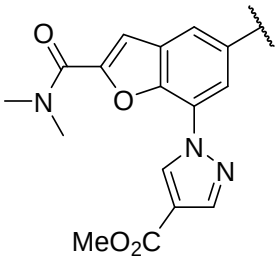
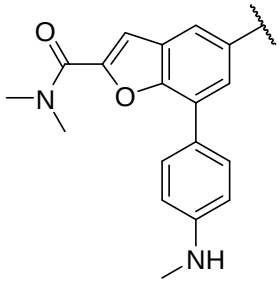
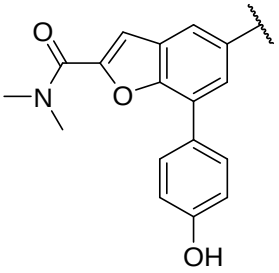
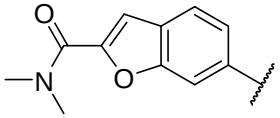
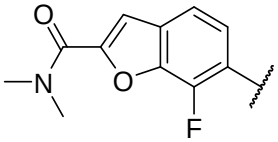
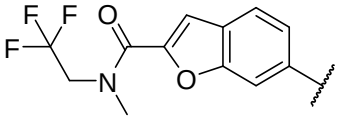
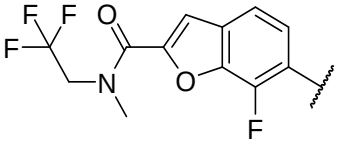
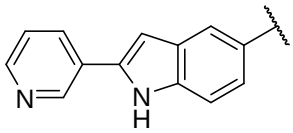
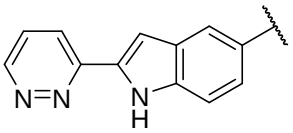
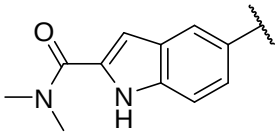
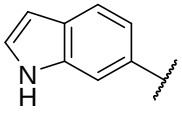
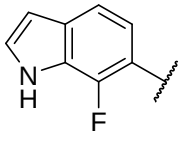
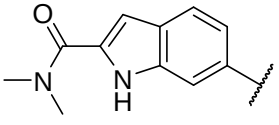
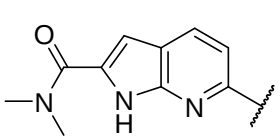
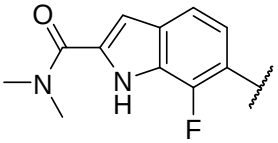
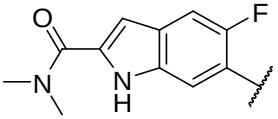
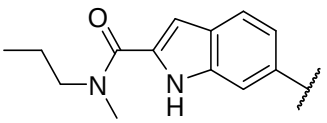
[0078] En algunas realizaciones, el anillo W y sus sustituyentes R^w son , 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

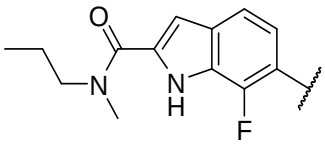
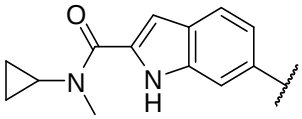
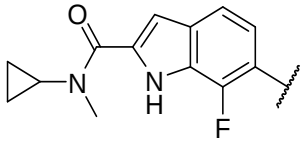
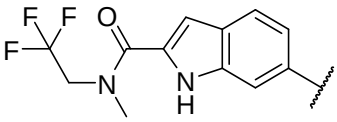
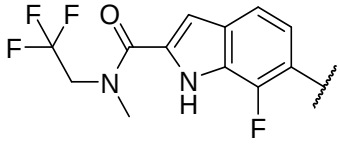
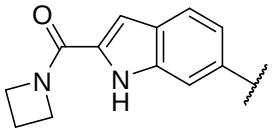
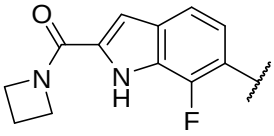
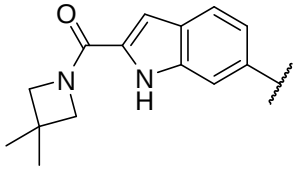
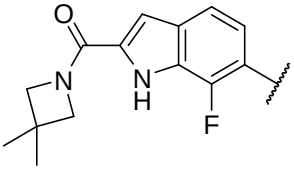
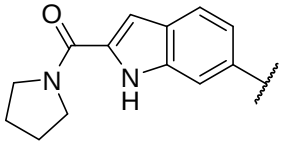
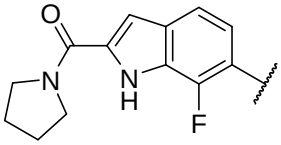
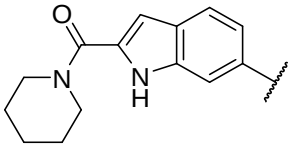
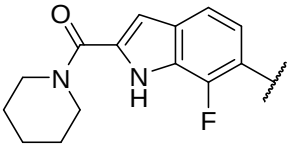
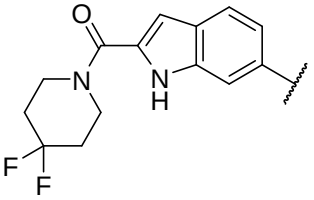
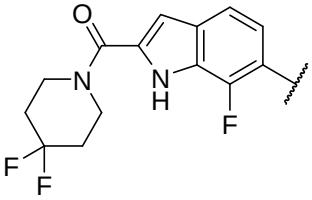
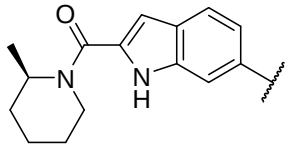
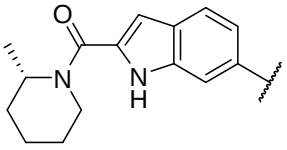
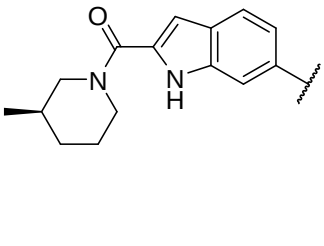
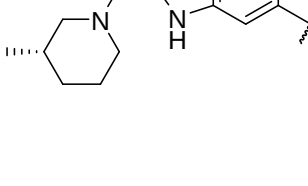
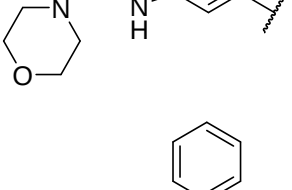
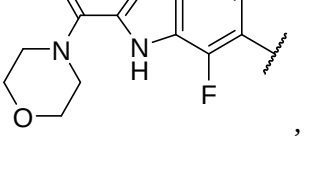
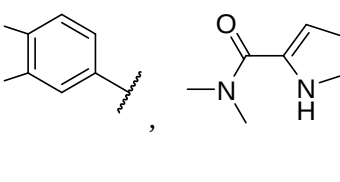
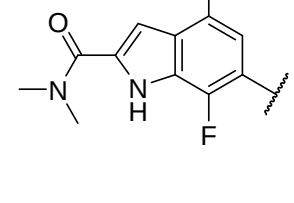
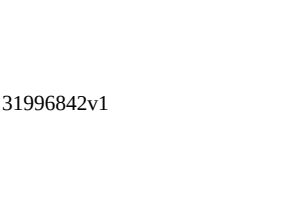
,

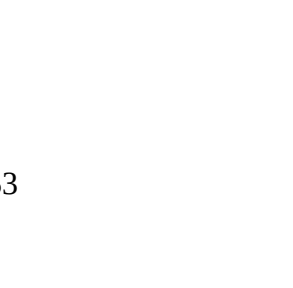
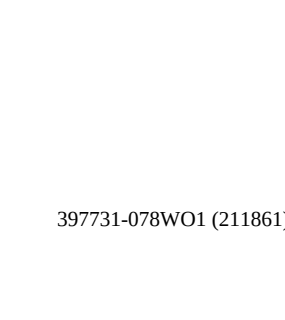
,

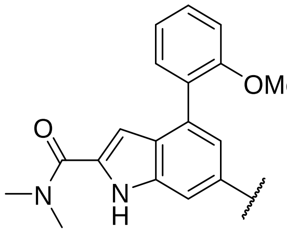
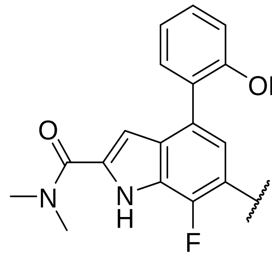
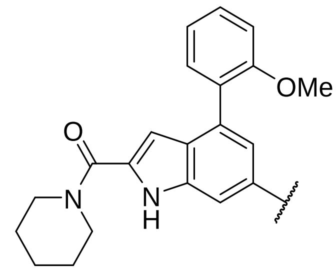
,

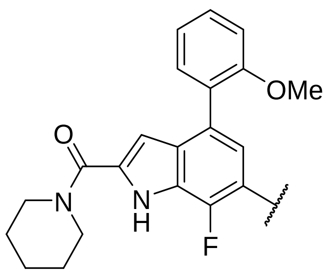
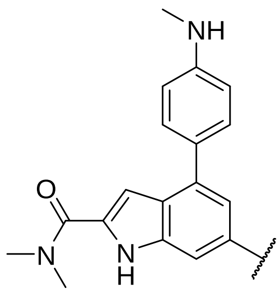
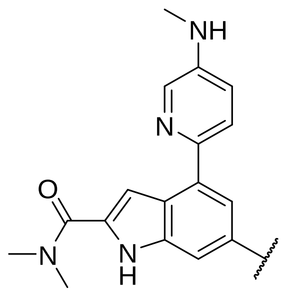
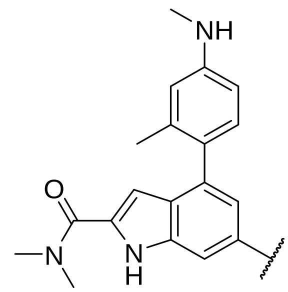
,

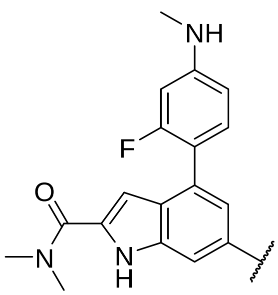
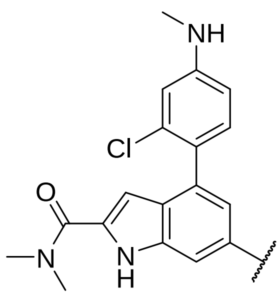
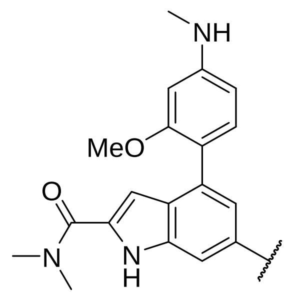
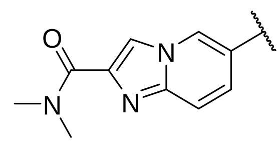



























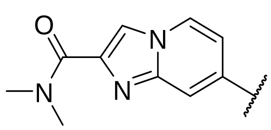
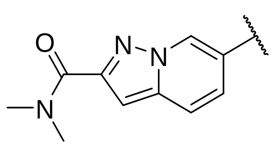
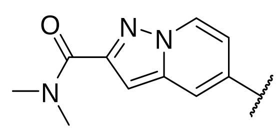
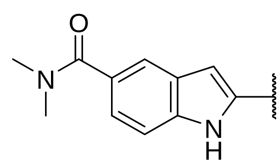

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

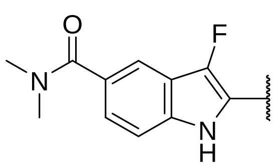
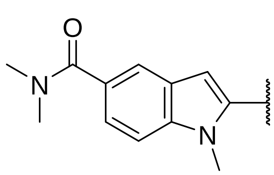
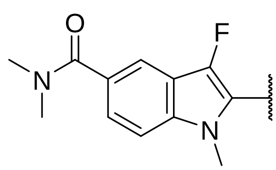
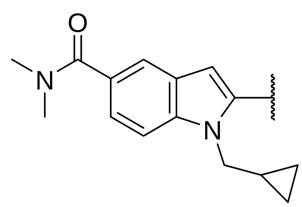
,

,

,

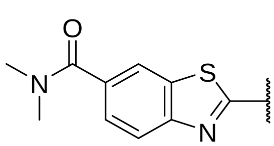
 ,  ,  ,

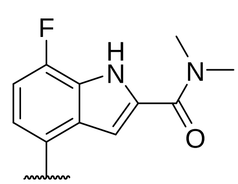
 ,  ,  ,  ,

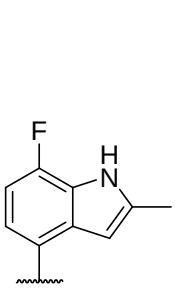
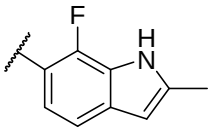
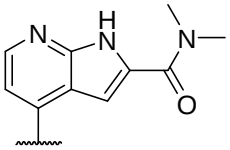
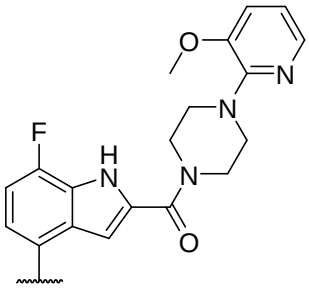
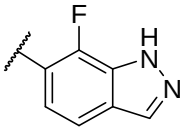
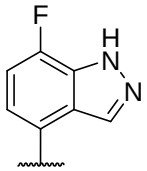
 ,  ,  ,  ,

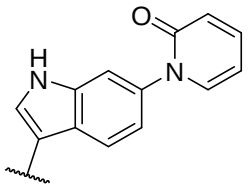
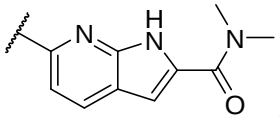
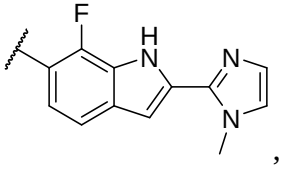
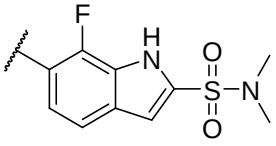
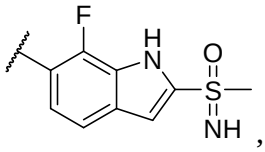
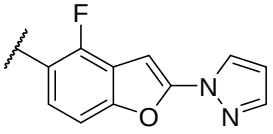
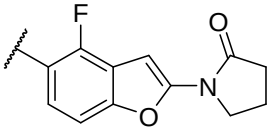
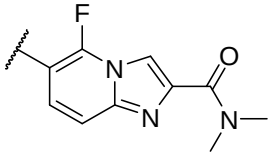
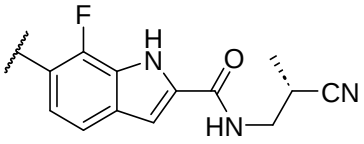
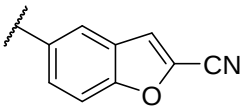
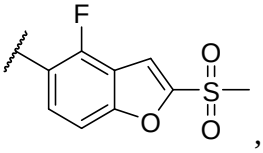
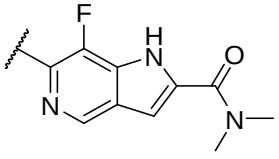
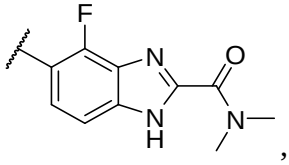
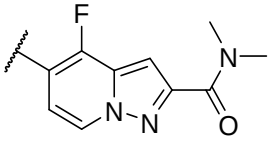
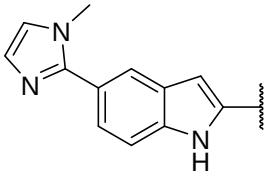
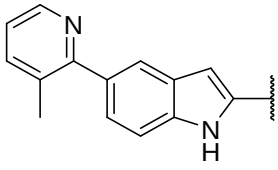
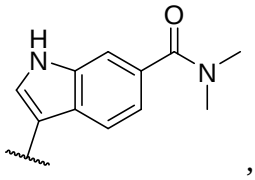
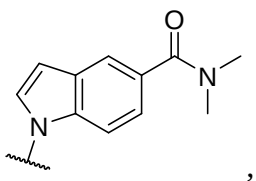
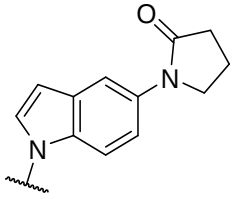
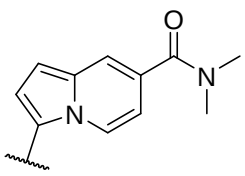
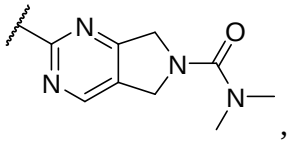
 ,  ,  ,  ,

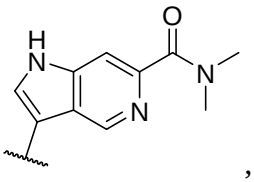
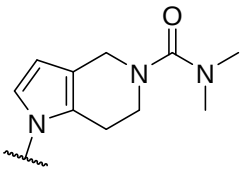
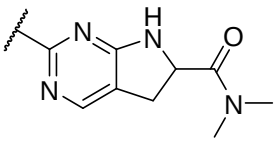
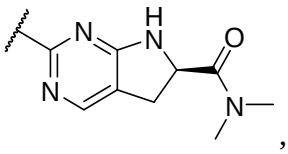
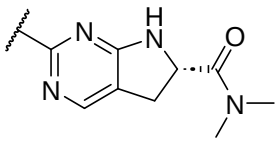
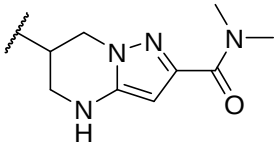
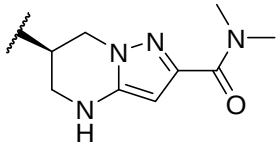
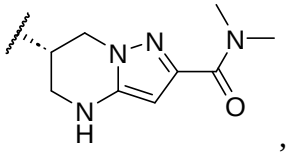
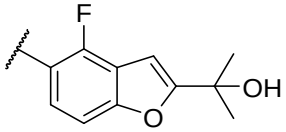
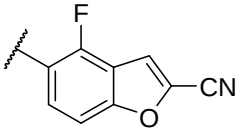
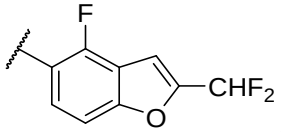
 ,  ,  ,  , o

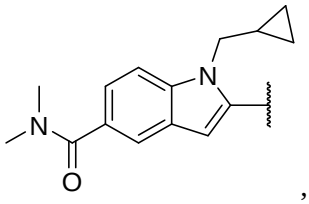
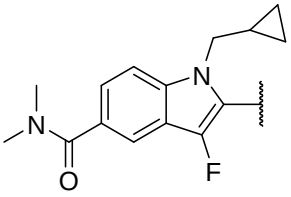
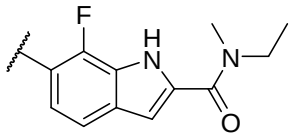
 .

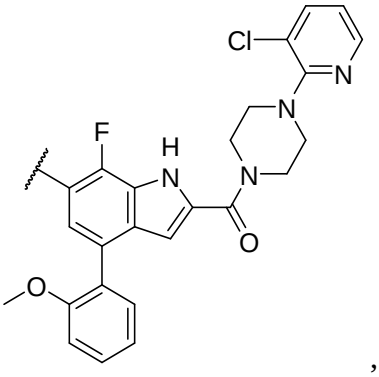
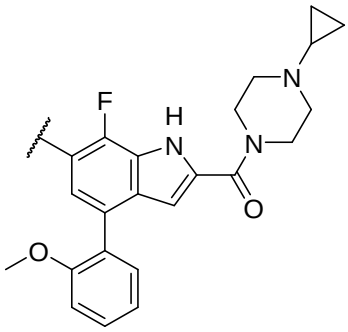
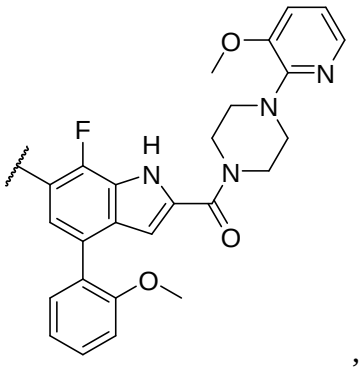
[0079] En algunas realizaciones, el Anillo W y sus sustituyentes R^W son  ,

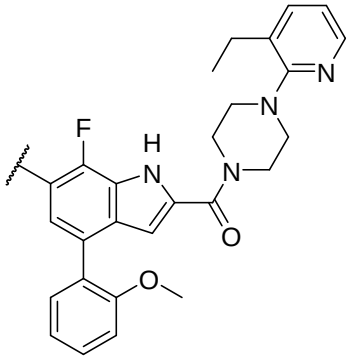
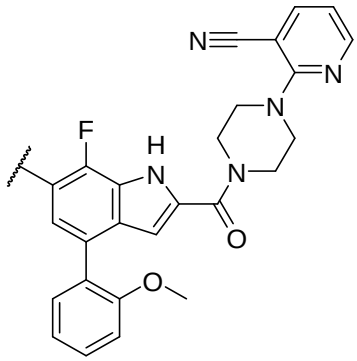
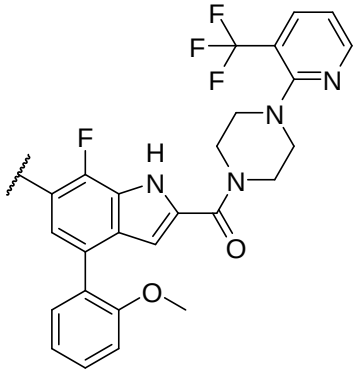
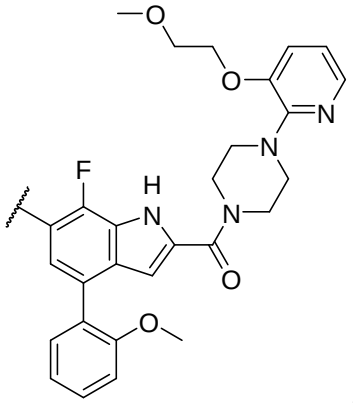
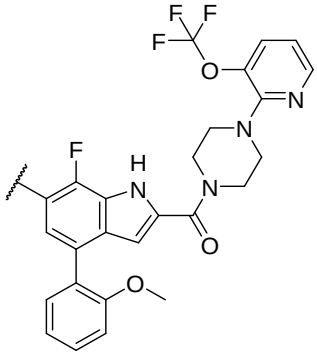
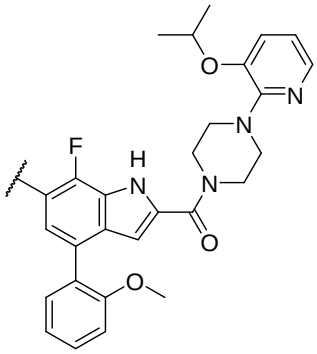
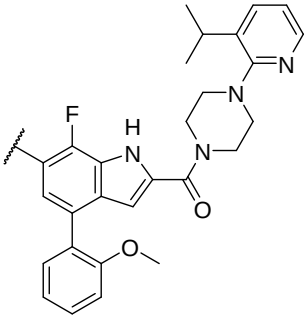
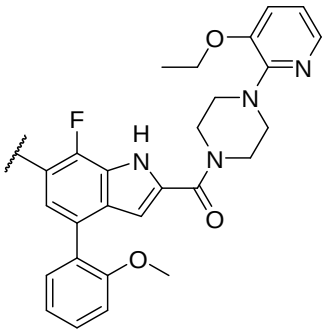
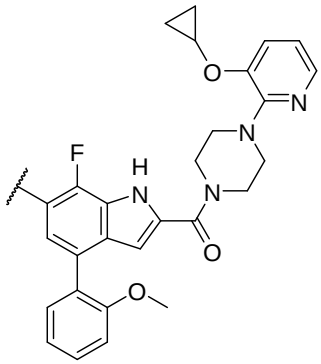
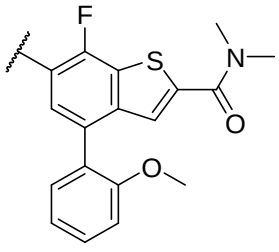
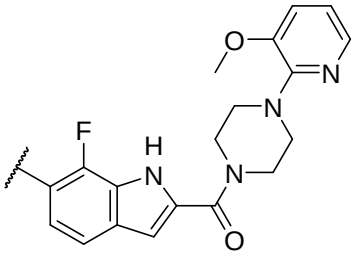
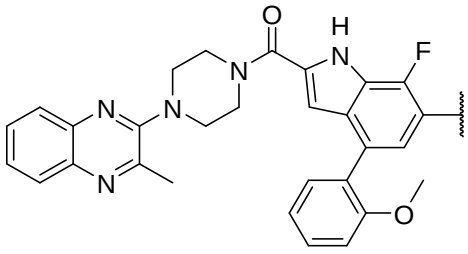

,

,

,

,

, o

.

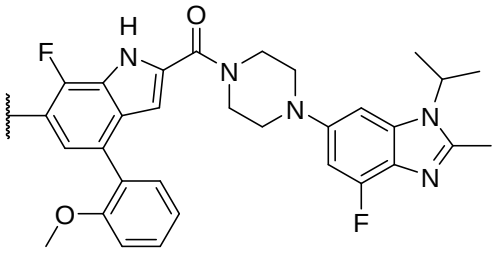
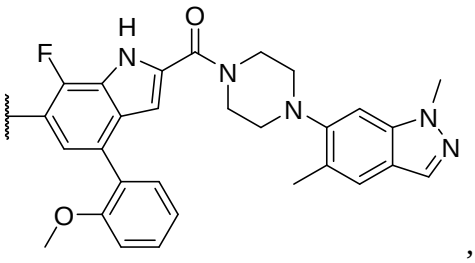
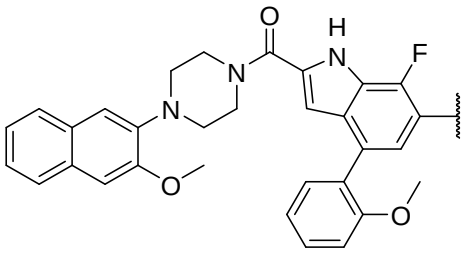
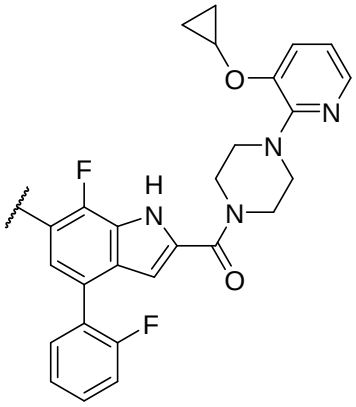
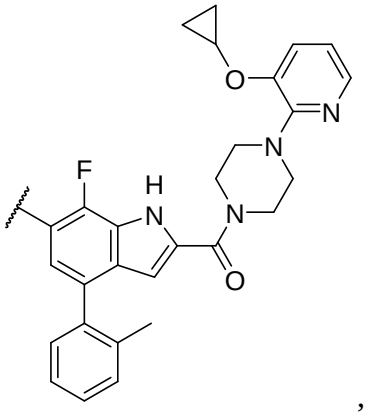
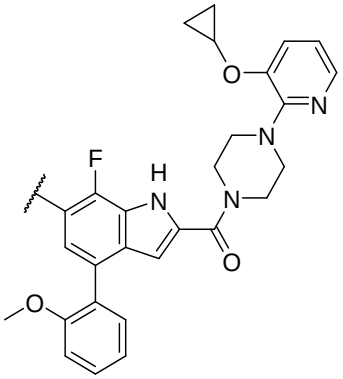
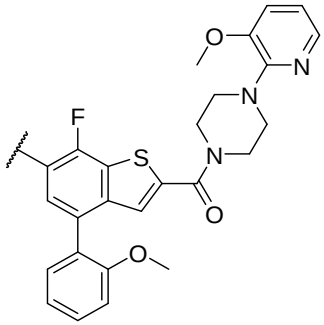
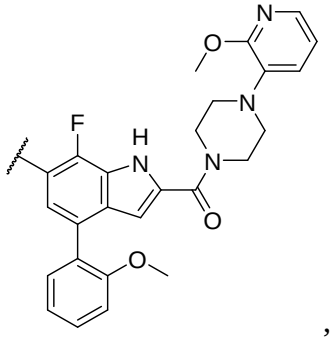
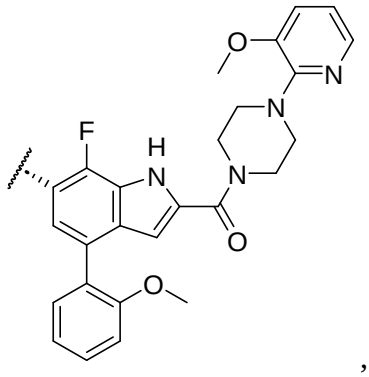
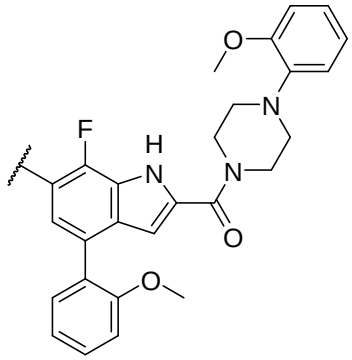
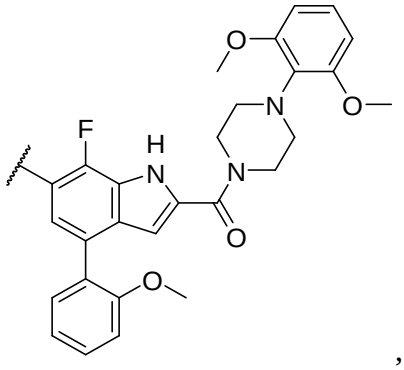
[0080] En algunas realizaciones, el Anillo W y sus sustituyentes R^W son 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

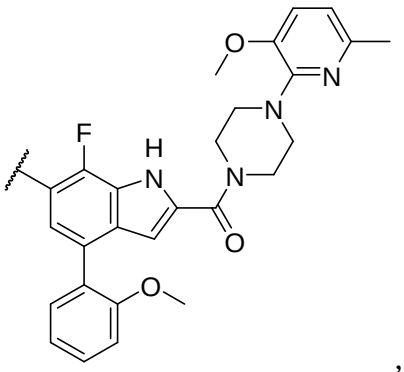
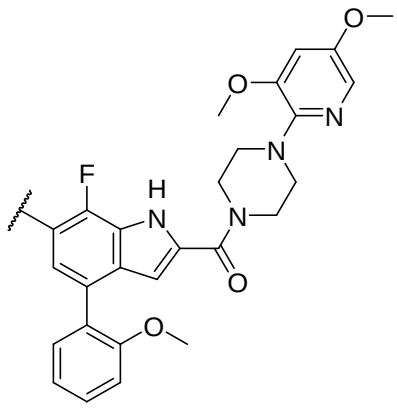
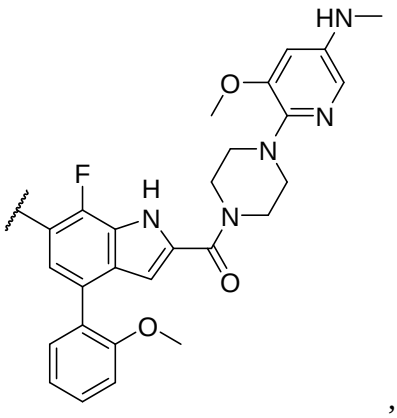
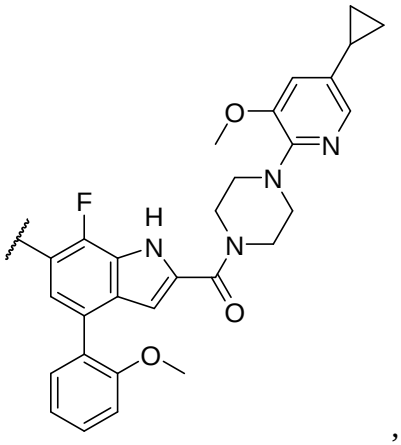
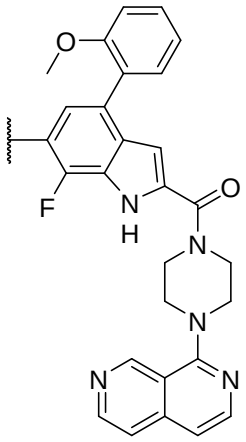
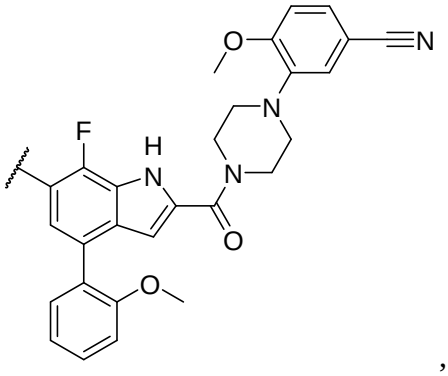
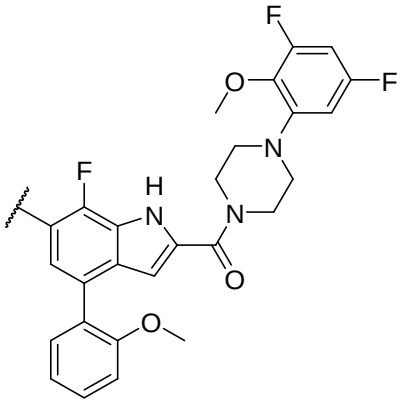
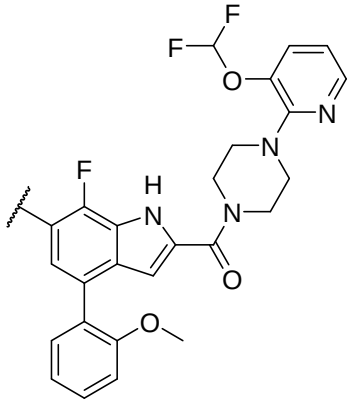
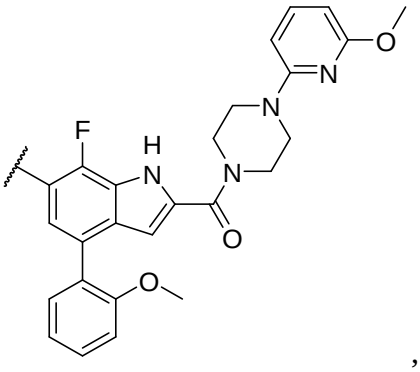

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

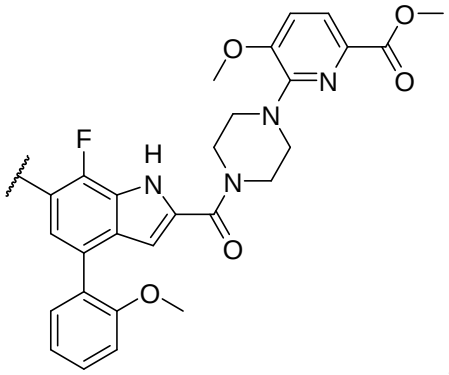
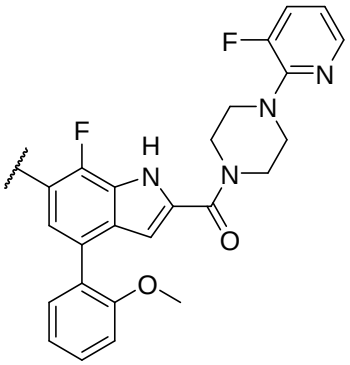
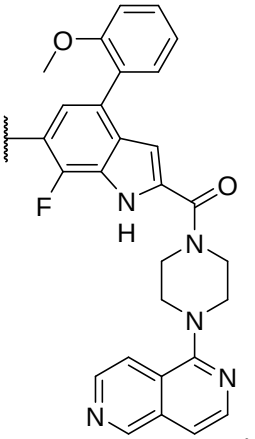
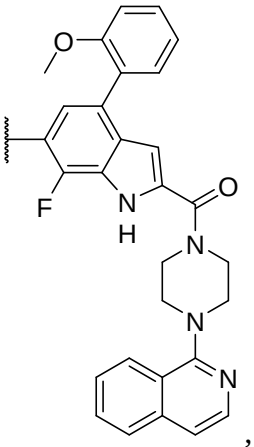
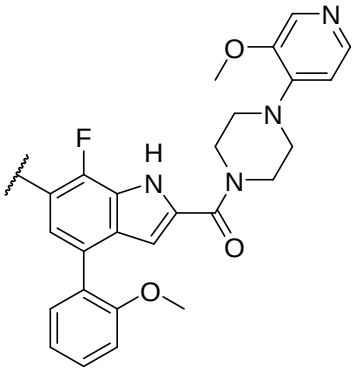
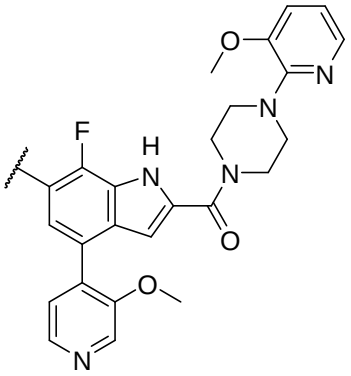
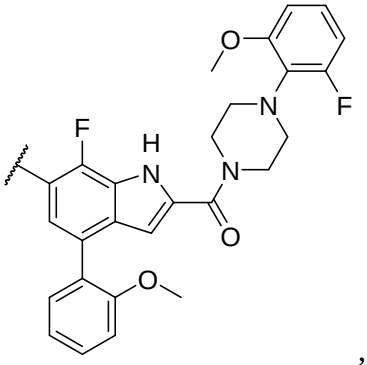
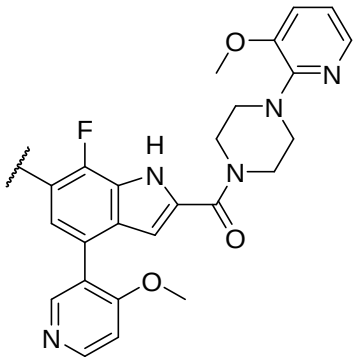
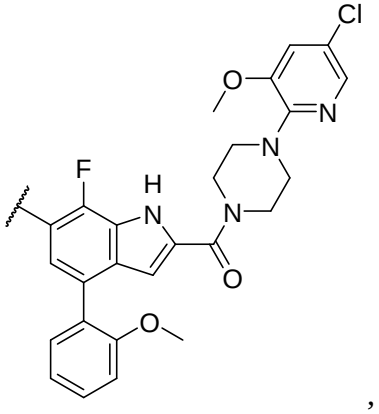
[0081] En algunas realizaciones, el Anillo W y sus sustituyentes R^w son

,

, o

.

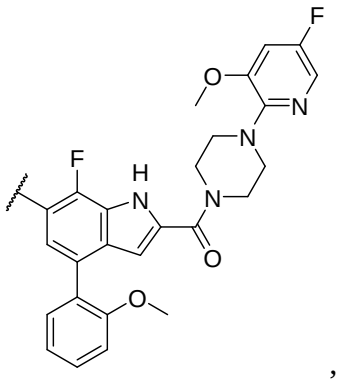
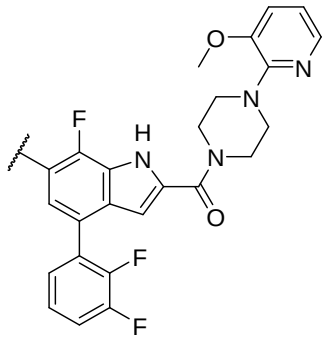
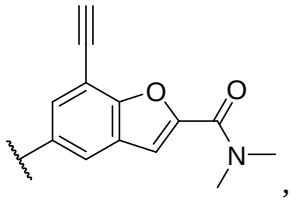
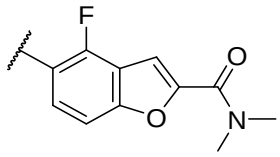
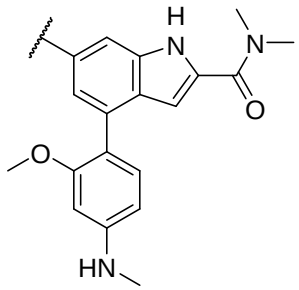
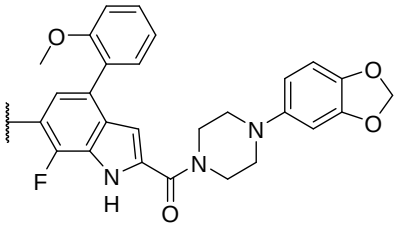
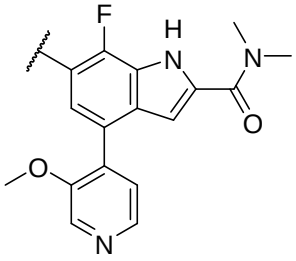
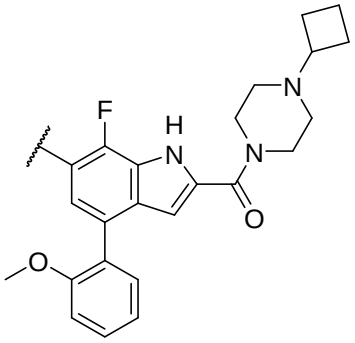
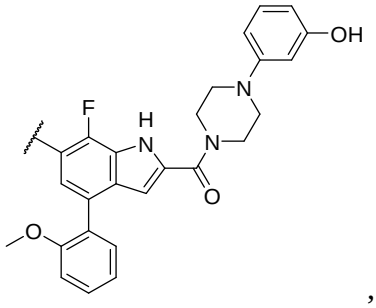
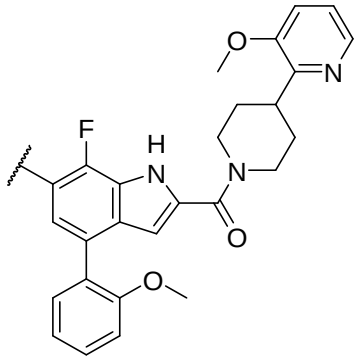
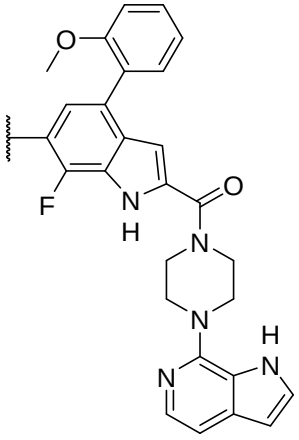
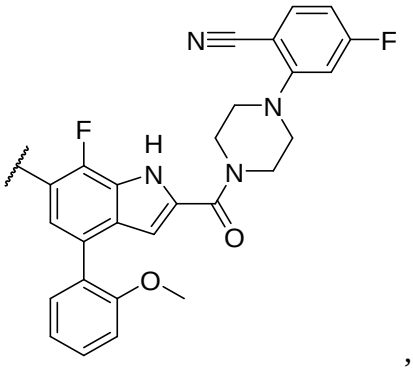
[0082] En algunas realizaciones, el Anillo W y sus sustituyentes R^w son

,

,

,

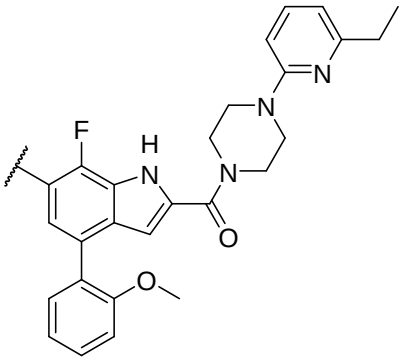
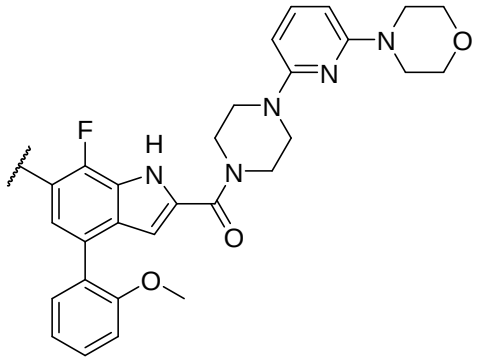
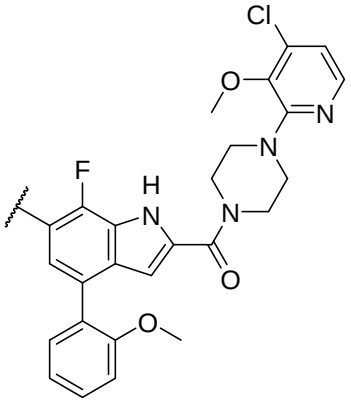
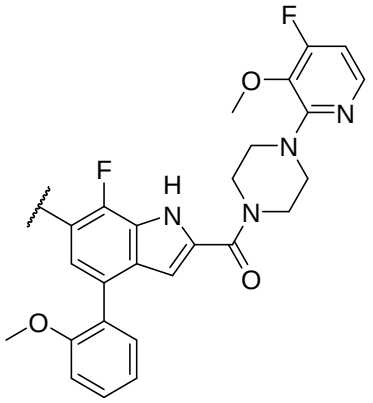
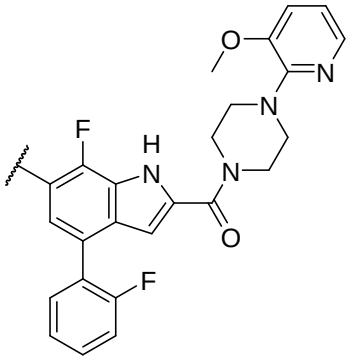
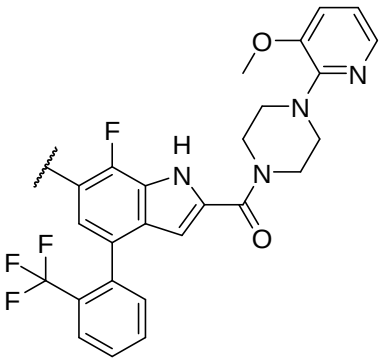
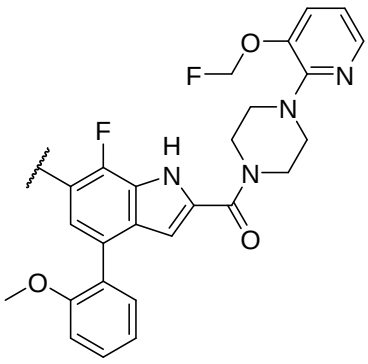
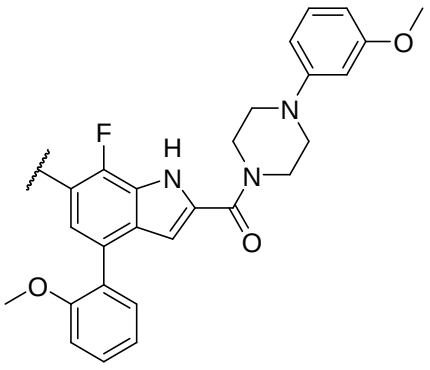
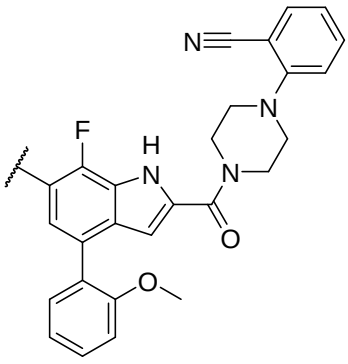
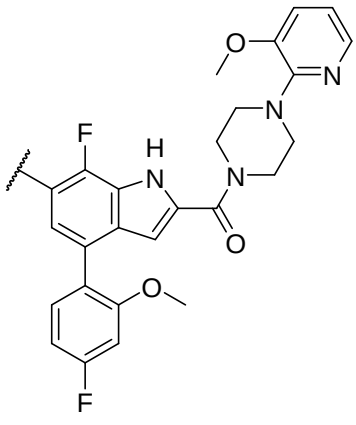
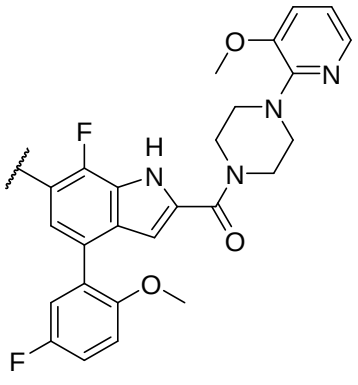

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

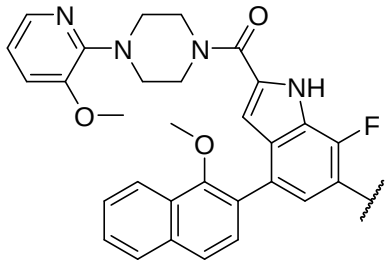
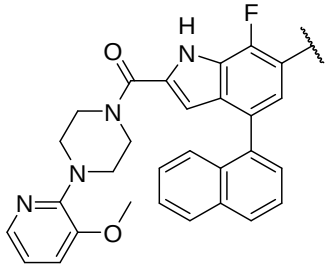
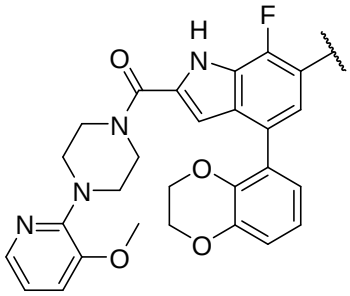
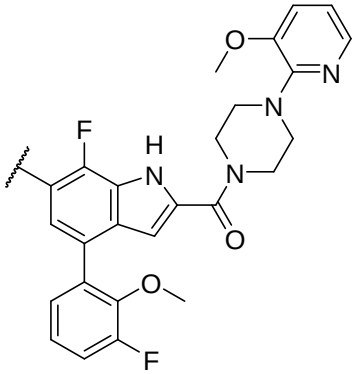
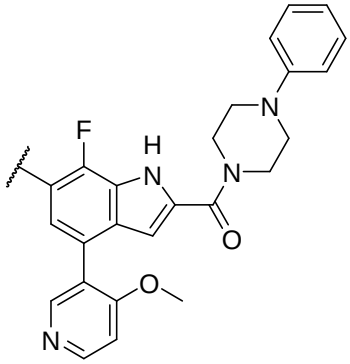
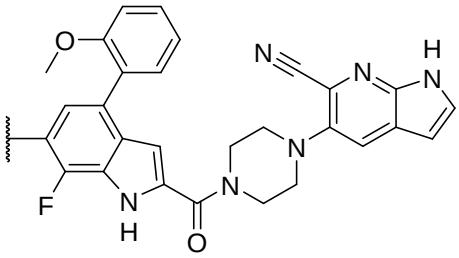
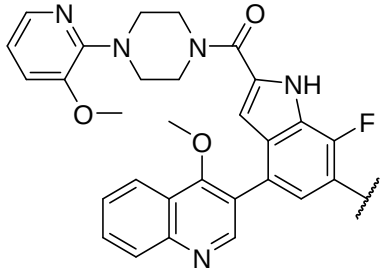
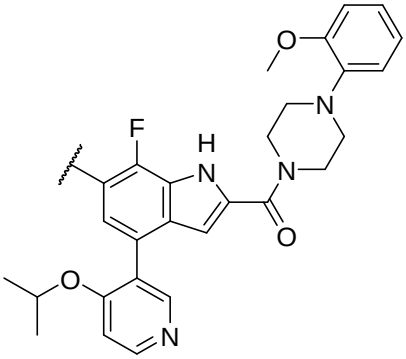
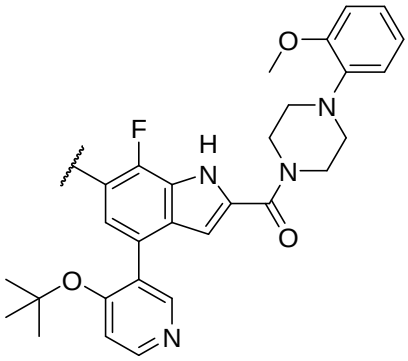
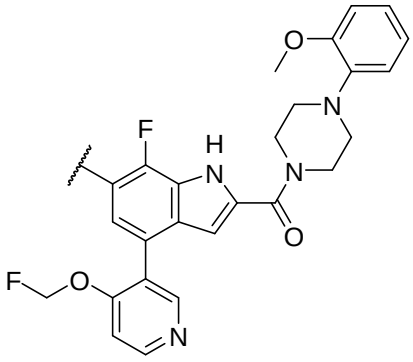
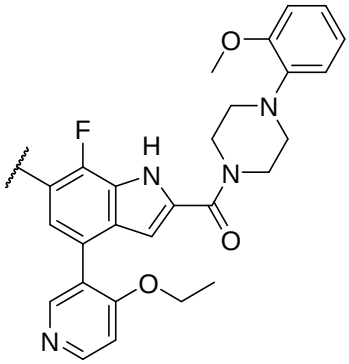
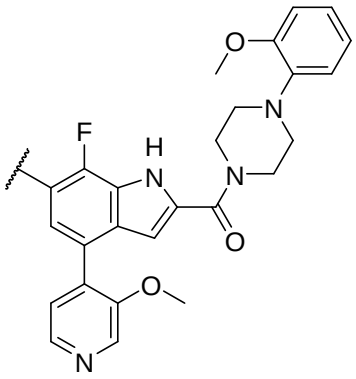

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

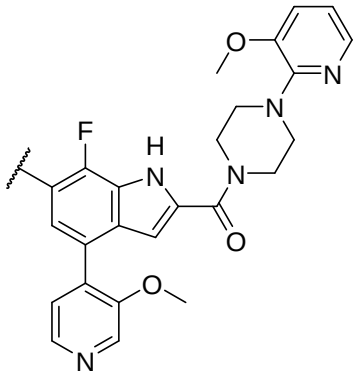
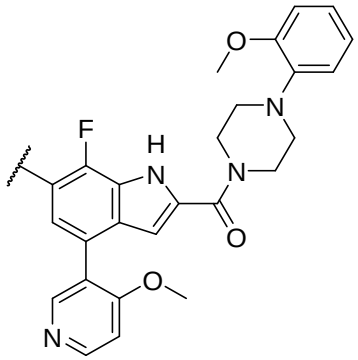
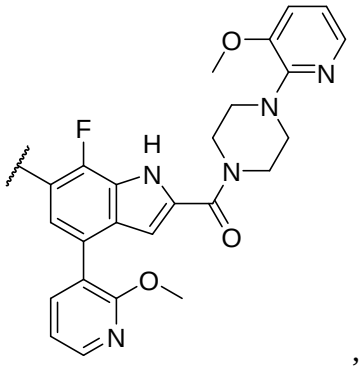
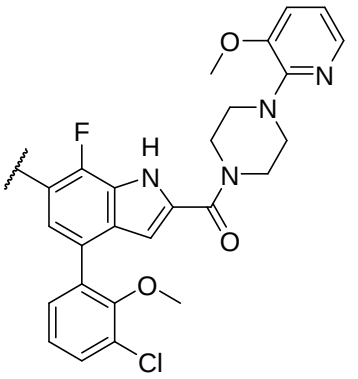
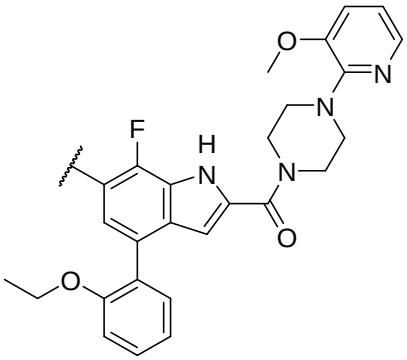

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

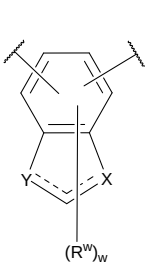
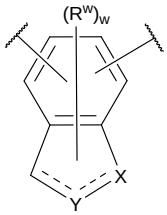
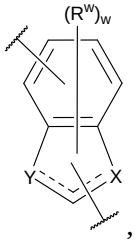
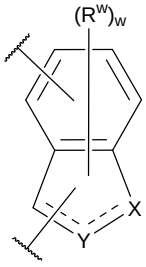
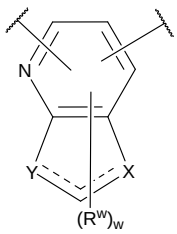
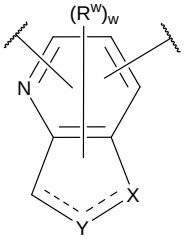
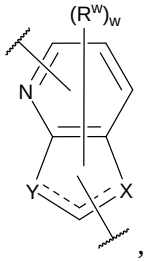
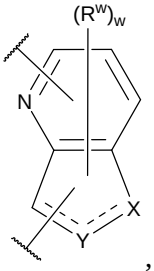
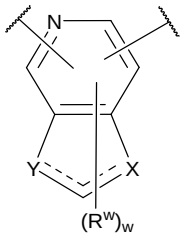
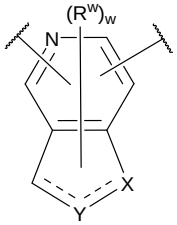
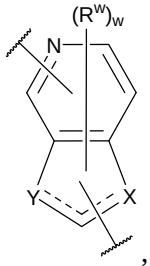
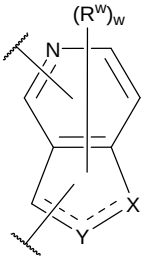
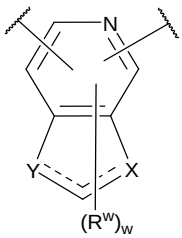
,

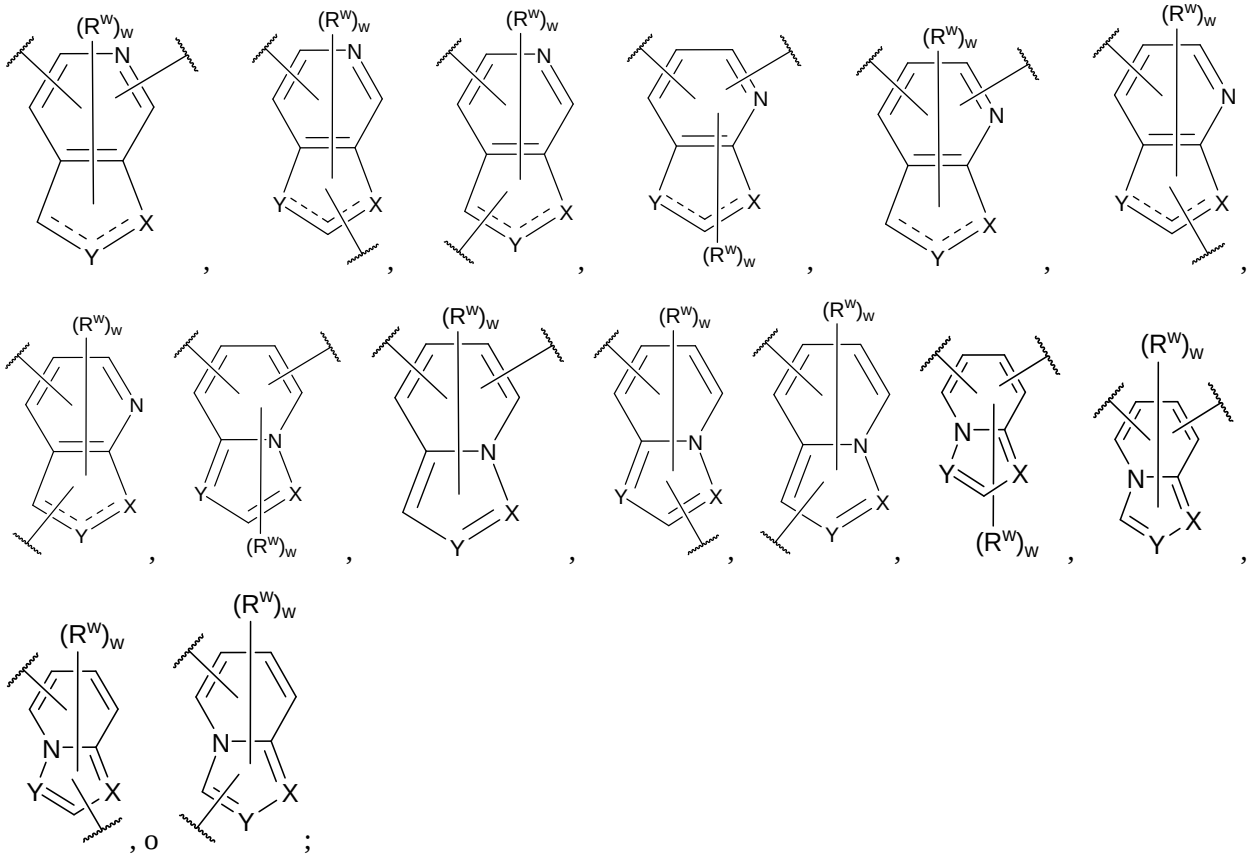
,

,


,

,

,

, o

.

[0083] En algunas realizaciones, el Anillo W es:

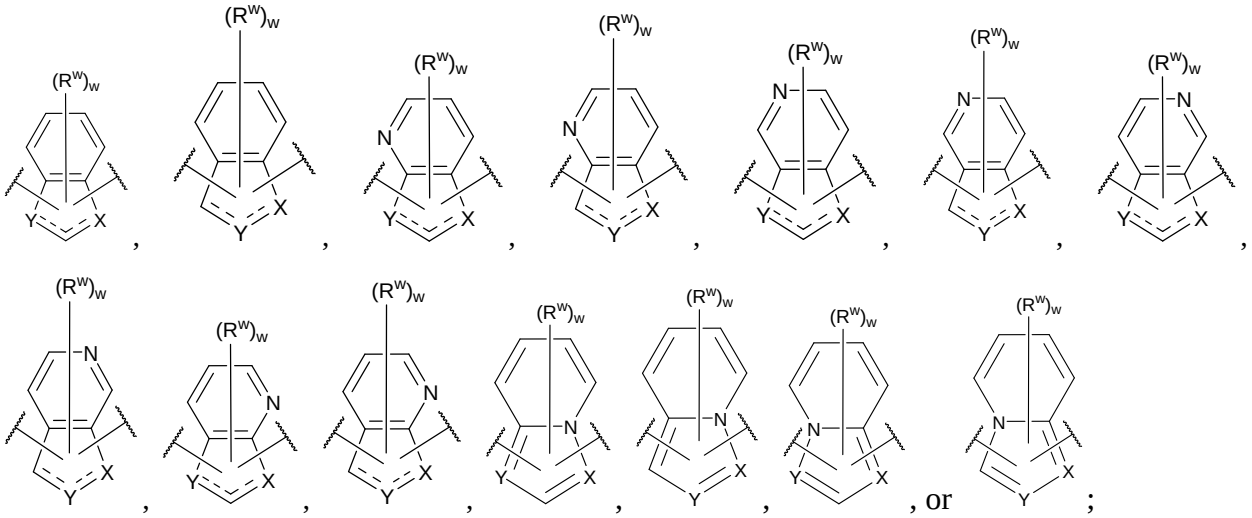

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



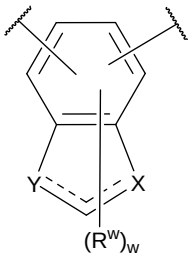
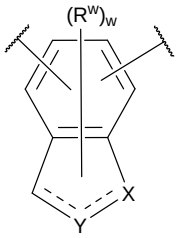
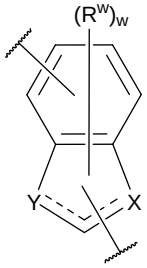
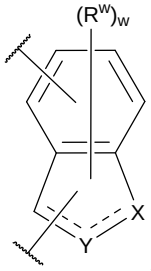
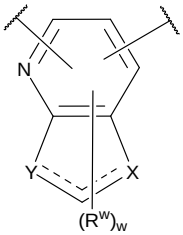
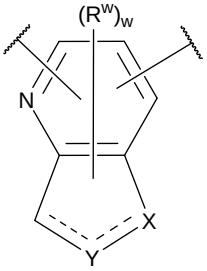
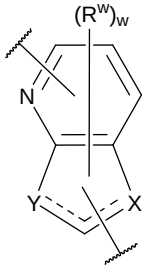
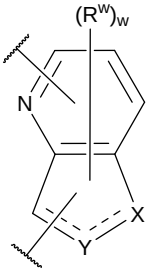
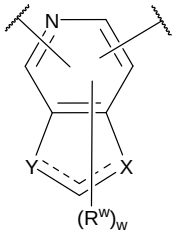
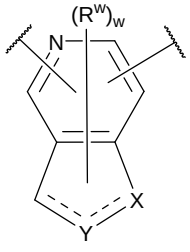
en el que R^w y w son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento; y

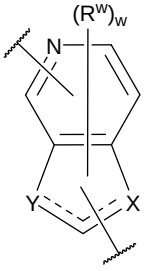
cada uno de los X e Y del Anillo W es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, C-H_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$.

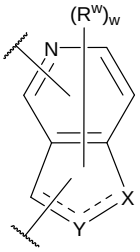
[0084] En algunas realizaciones, el Anillo W es:

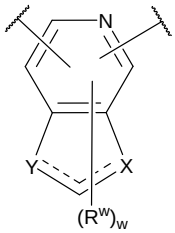


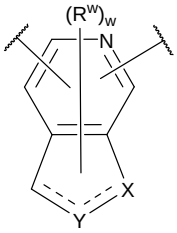
en el que cada uno de R^w, w, X, e Y es como se define anteriormente y se describe en el presente documento.

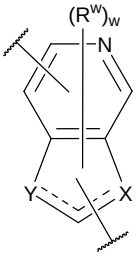
[0085] En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es

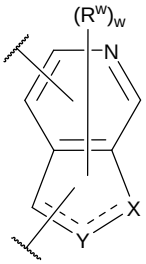


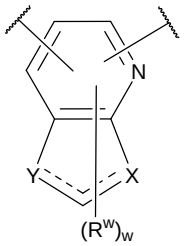
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

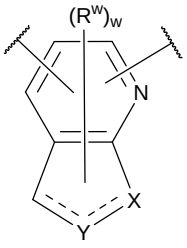
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

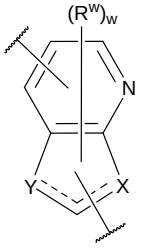
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

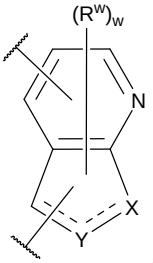
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

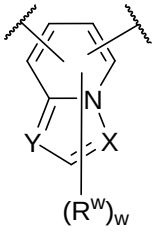
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

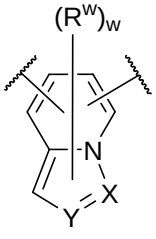
. En algunas realizaciones, 

el Anillo W es . En algunas realizaciones, el Anillo W es 

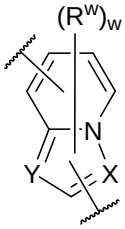
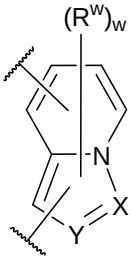
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

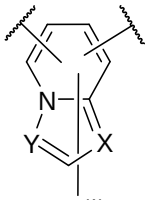
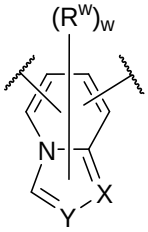
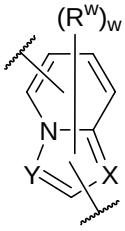
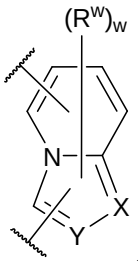
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

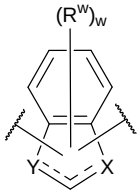
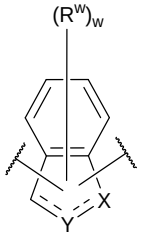
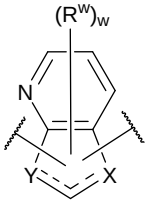
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

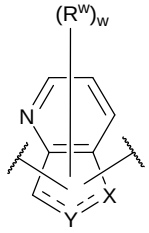
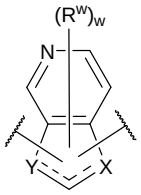
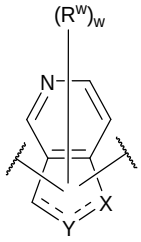
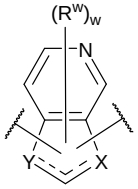
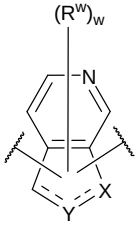
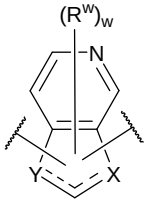
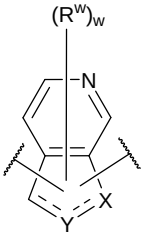
. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

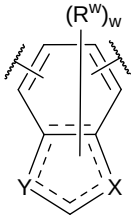
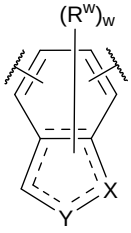
.

En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, cada uno de los X e Y del Anillo W es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, CH_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$.

[0086] En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el

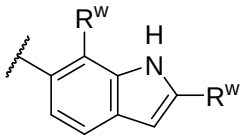
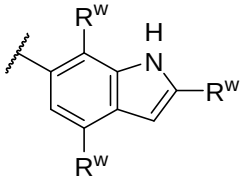
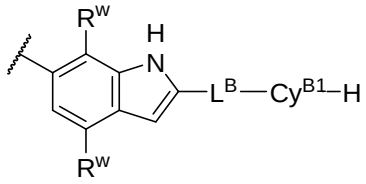
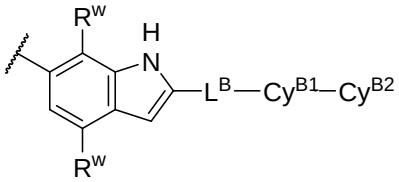
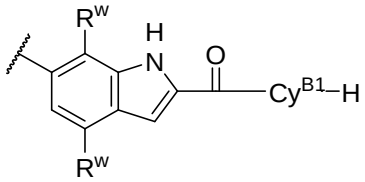
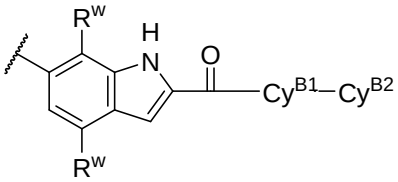
Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

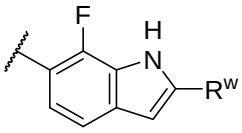
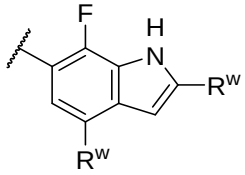
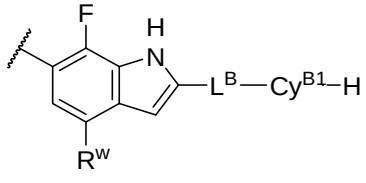
[0087] En algunas realizaciones, el Anillo W es  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  .

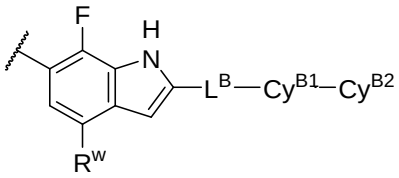
[0088] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de X e Y del Anillo W es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, C-H_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$. En algunas realizaciones, cada uno de X e Y del Anillo W es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W,

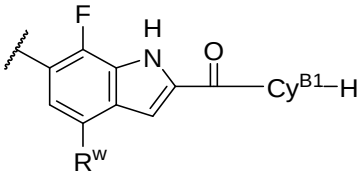
C-H_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$, según lo permita la valencia.

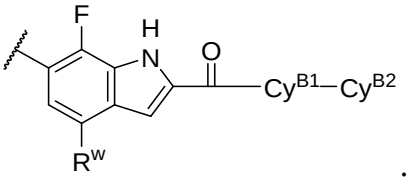
[0089] En algunas realizaciones, X es C-R^w o CH, e Y es N-R^w. En algunas realizaciones, X es C-R^w o CH, e Y es S. En algunas realizaciones, X es C-R^w o CH, e Y es O. En algunas realizaciones, X es N-R^w o NH, e Y es C-R^w o CH. En algunas realizaciones, X es S, e Y es C-R^w o CH. En algunas realizaciones, X es O, e Y es C-R^w o CH.

[0090] En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  .

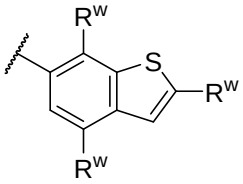
[0091] En algunas realizaciones, el Anillo W es  o  . En algunas realizaciones, el Anillo W es  o

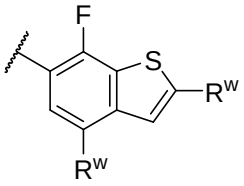


. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

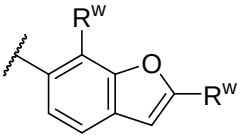
o 

.

[0092] En algunas realizaciones, el Anillo W es 

. En algunas realizaciones, el Anillo W es 

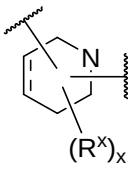
.

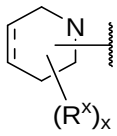
[0093] En algunas realizaciones, el Anillo W es 

.

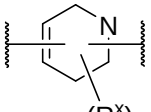
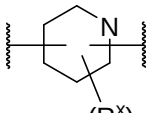
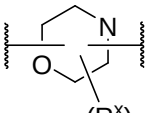
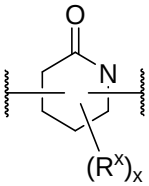
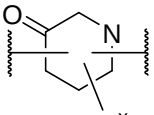
[0094] Como se describe anteriormente, el Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

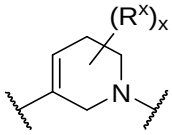
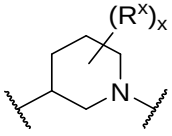
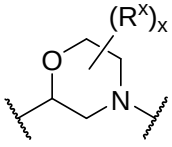
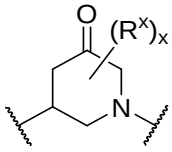
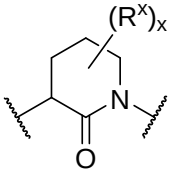
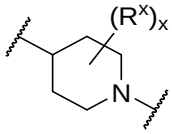
[0095] En algunas realizaciones, el Anillo X es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo X es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno.

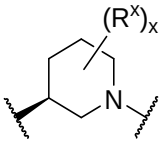
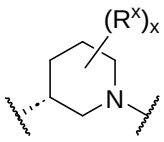
[0096] En algunas realizaciones, el Anillo X es 

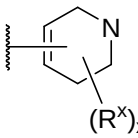
. En algunas realizaciones, el Anillo X es 

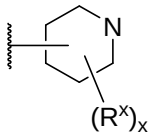
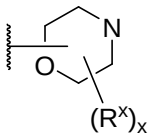
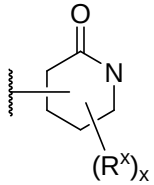
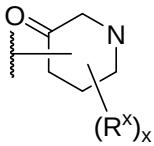
.

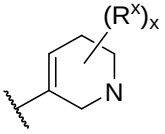
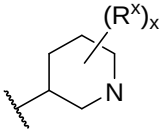
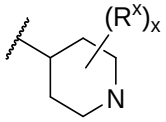
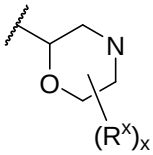
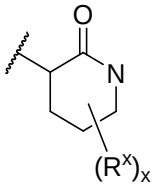
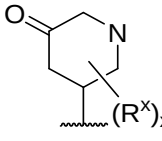
[0097] En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  .

[0098] En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  .

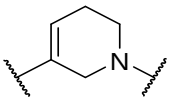
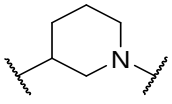
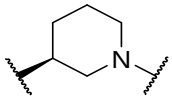
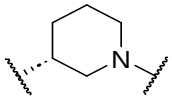
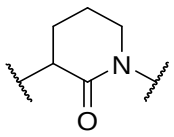
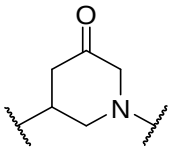
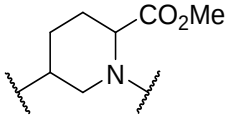
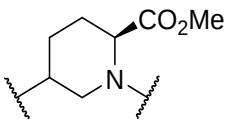
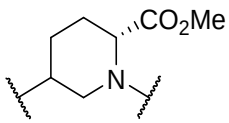
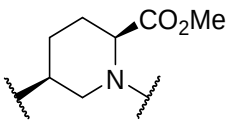
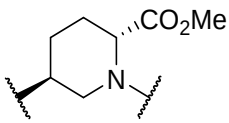
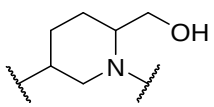
[0099] En algunas realizaciones, el Anillo X y sus sustituyentes R^X son  o  .

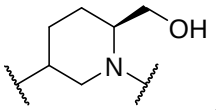
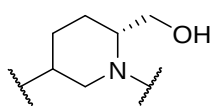
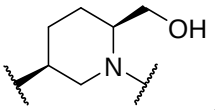
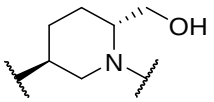
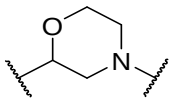
[00100] En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X

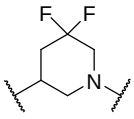
es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  .

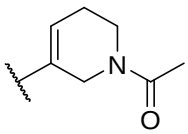
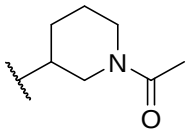
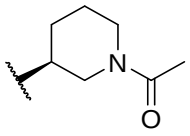
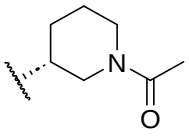
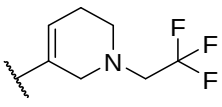
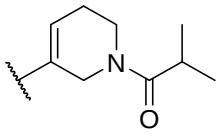
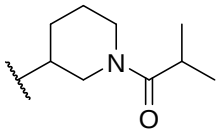
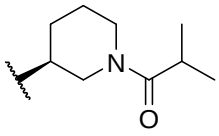
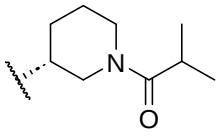
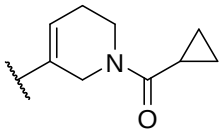
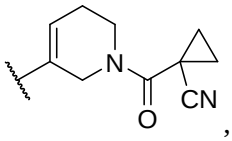
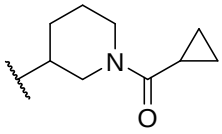
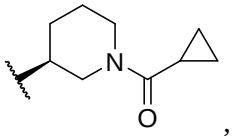
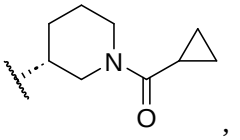
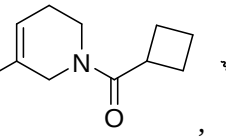
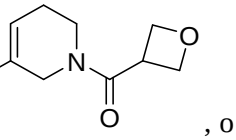
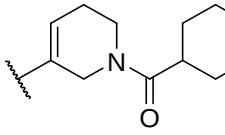
[00101] En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  . En algunas realizaciones, el Anillo X es  .

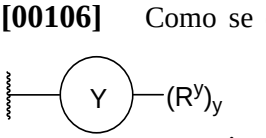
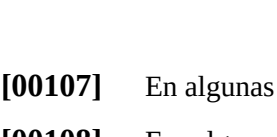
[00102] En alguna realización, el Anillo X es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00103] En algunas realizaciones, el Anillo X y sus sustituyentes R^X son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

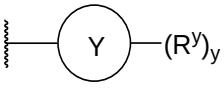




, o  .

[00104] En algunas realizaciones, el Anillo X y sus sustituyentes R^X son  .

[00105] En algunas realizaciones, el anillo X y sus sustituyentes R^X son  ,



















, o  .

[00106] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, G es hidrógeno o .

[00107] En algunas realizaciones, G es hidrógeno. En algunas realizaciones, G es  .

[00108] En alguna realización, G es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00109] El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

[00110] En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado

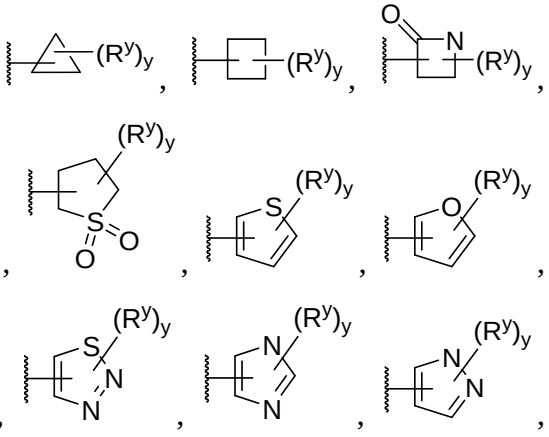
o parcialmente insaturado de 3 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

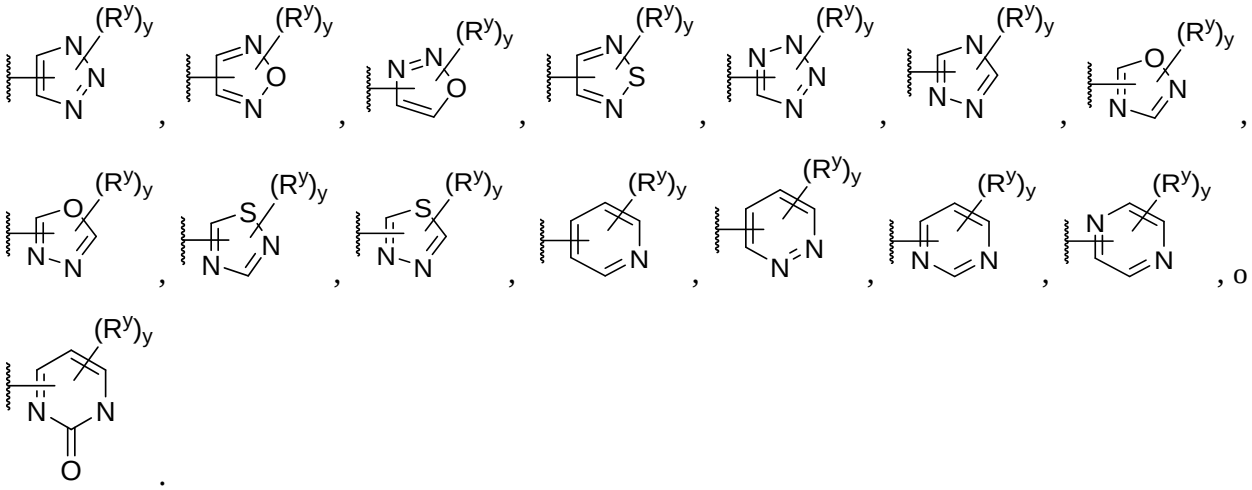
[00111] En algunas realizaciones, el Anillo Y es un carbociclilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo Y es ciclopropilo. En algunas realizaciones, el Anillo Y es ciclobutilo. En algunas realizaciones, el Anillo Y es ciclopentilo. En algunas realizaciones, el Anillo Y es hexilo.

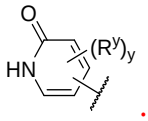
[00112] En algunas realizaciones, el Anillo Y es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el anillo Y es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

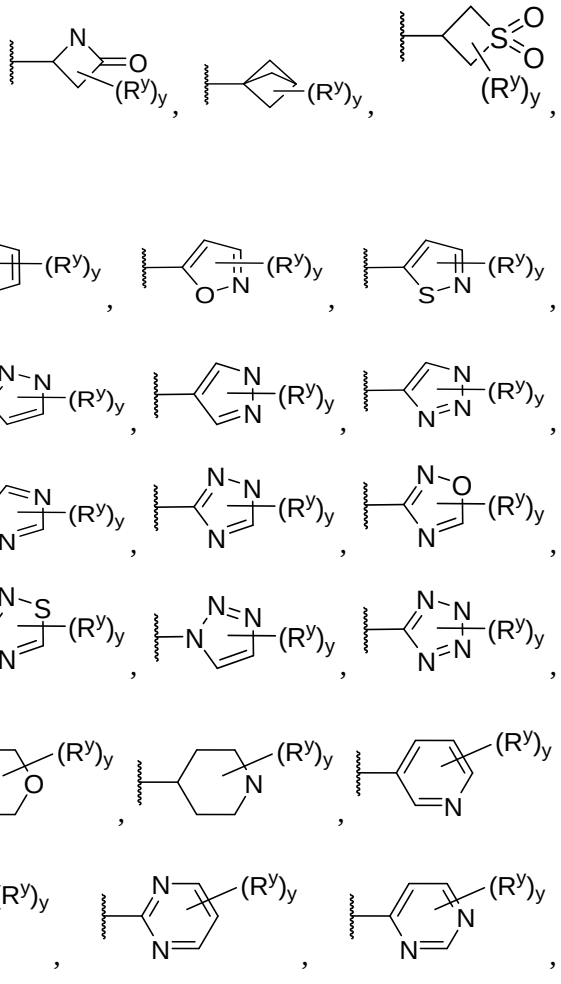
[00113] En algunas realizaciones, el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 2-3 heteroátomos de nitrógeno.

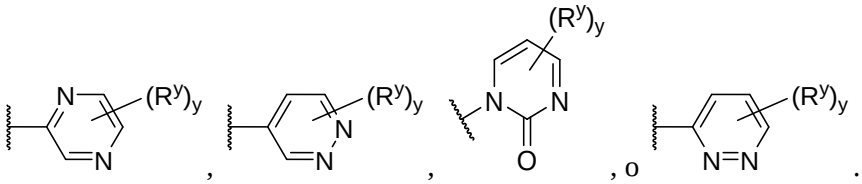
[00114] En algunas realizaciones, el anillo Y es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo Y es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo Y es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

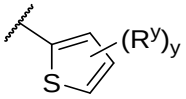
[00115] En algunas realizaciones, el Anillo Y es 



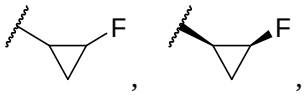
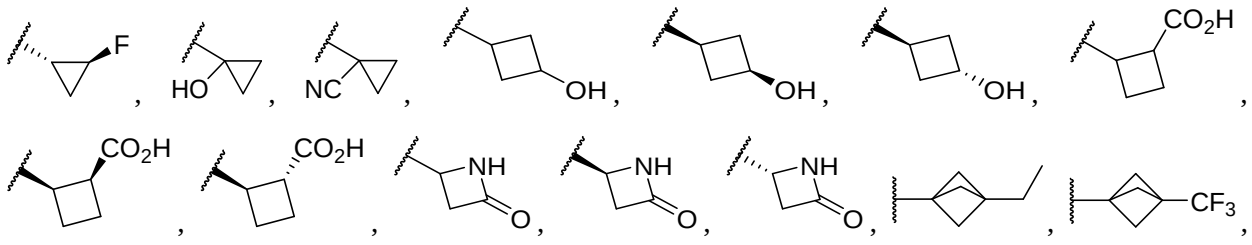
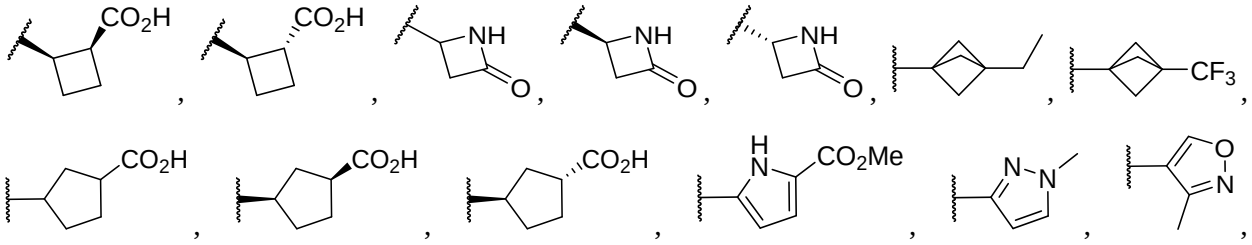
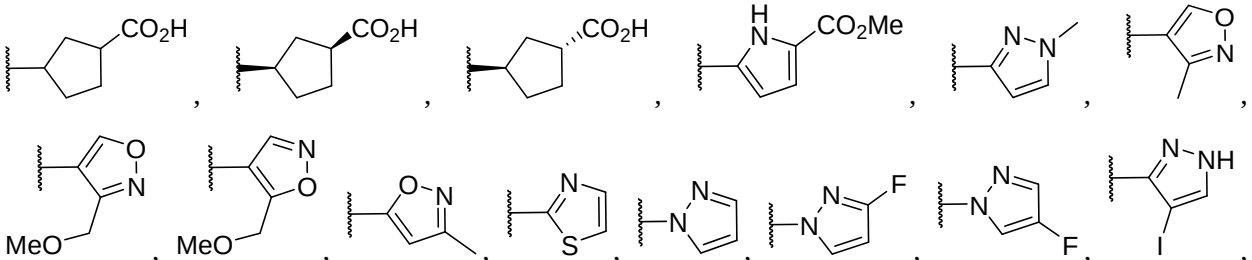
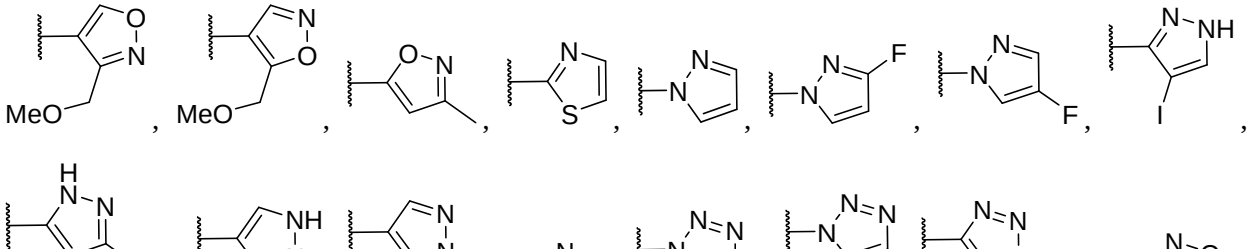
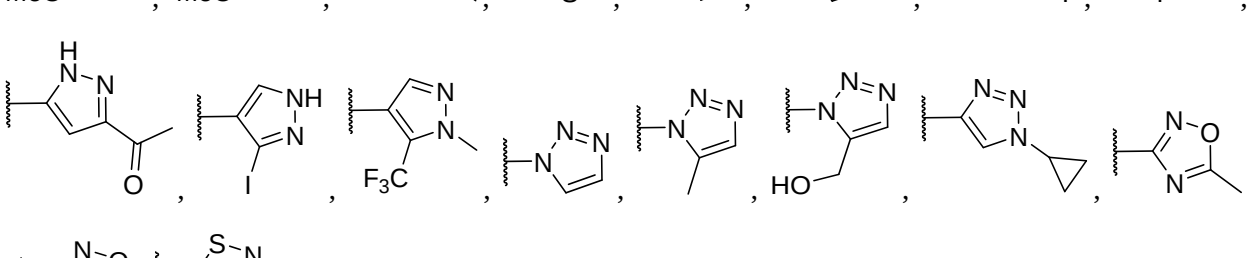
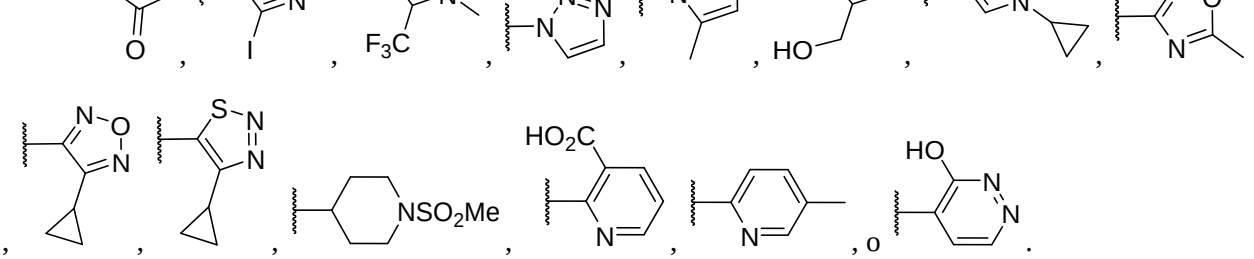
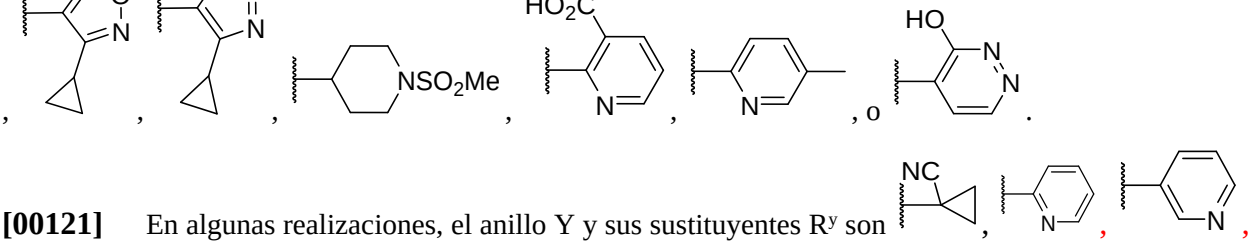
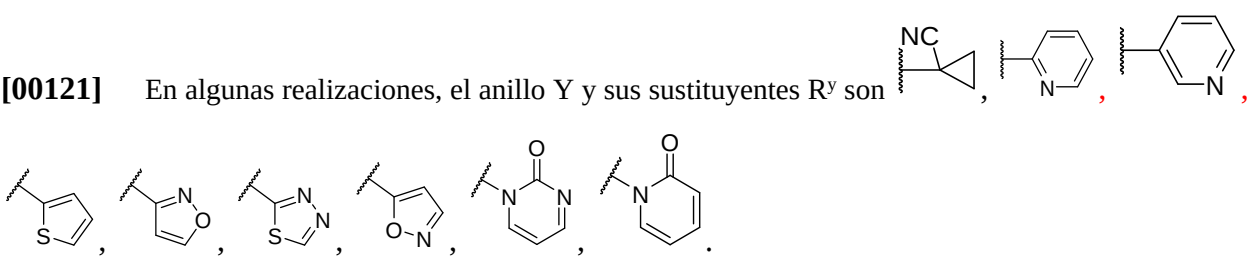
[00116] En algunas realizaciones, el Anillo Y es  .

[00117] En algunas realizaciones, el Anillo Y es 

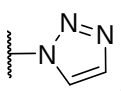
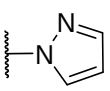
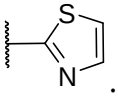


[00118] En alguna realización, el anillo Y es  .

[00119] En alguna realización, el Anillo Y es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00120] En algunas realizaciones, el Anillo Y y sus sustituyentes R^y son  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , .

[00121] En algunas realizaciones, el anillo Y y sus sustituyentes R^y son , .

[00122] En algunas realizaciones, el anillo Y es  ,  , o  .

[00123] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, R^x, y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$.

[00124] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, cada R^w se selecciona independientemente entre hidrógeno, R^A, $R^{B'}$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$.

[00125] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, cada R^w de fórmula **I-a'''** se selecciona independientemente entre hidrógeno, $R^{A'}$, $R^{B'}$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$.

[00126] En algunas realizaciones, cada R^w se selecciona independientemente entre hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$.

[00127] En algunas realizaciones, cada R^w se selecciona independientemente de R^A, $R^{B'}$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$.

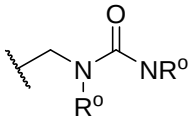
[00128] En algunas realizaciones, R^w es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^w es R^A. En algunas realizaciones, R^w es halógeno. En algunas realizaciones, R^w es -CN. En algunas realizaciones, R^w es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^w es -OR. En algunas realizaciones, R^w es -SR. En algunas realizaciones, R^w es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-SiR_3$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^w es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^w es $-OC(O)R$. En algunas realizaciones, R^w es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-P(O)R_2$. En

algunas realizaciones, R^w es $-P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R^w es $-NRC(O)N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-NRP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-NRP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-NRP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-NRS(O)_2R$.

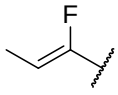
[00129] En algunas realizaciones, R^w -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^w es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00130] En algunas realizaciones, R^w es fluoro, cloro o bromo.

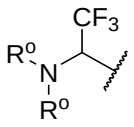
[00131] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR, en el que R de R^w es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR, en el que R de R^w es C_{1-6} alifático , opcionalmente sustituido con -CN.

[00132] En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático , opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático , opcionalmente sustituido con $-NR°(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, R^w es 

. En algunas realizaciones de este tipo, R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático . En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -OR°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones, R^w es $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$.

[00133] En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones, R^w es 

. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro) o $-NR°_2$. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro) y $-NR°_2$. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro) o $-NR°_2$, en el que cada R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro) y $-NR°_2$, en el que cada R° es independientemente hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas

realizaciones, R^w es  .

[00134] En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con –(CH$_2$)$_{0–4}$R°, en el que R° es un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con –(CH$_2$)$_{0–4}$R°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con –R°, en el que R° es un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con –R°, en el que R° es C_{1-6} alifático.

[00135] En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con –(CH$_2$)$_{0–4}$R°, en el que R° es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con —R°, en el que R° es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[00136] En algunas realizaciones, R^w es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00137] En algunas realizaciones R^w es un fenilo opcionalmente sustituido.

[00138] En algunas realizaciones R^w es un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclopropenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclobutenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclopentenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R^w es un ciclohexenilo opcionalmente sustituido.

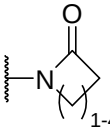
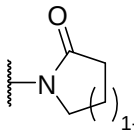
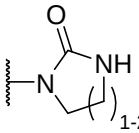
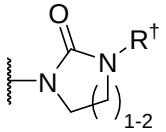
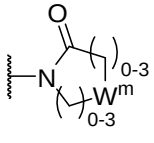
[00139] En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados

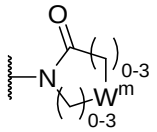
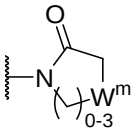
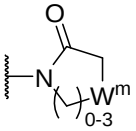
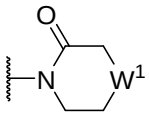
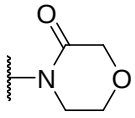
independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00140] En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un azetidinilo, oxetanilo o tietanilo opcionalmente sustituido.

[00141] En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo o imidazolinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un dihidropiridinilo, pirrolidinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotiofenilo o tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido.

[00142] En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-dioxinilo, tianilo, 2H-tiopiranilo, 4H-tiopiranilo, 1,3-ditanilo, 1,4-ditanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiopiranilo o tetrahidrotiopiranilo opcionalmente sustituido.

[00143] En algunas realizaciones, R^w es un  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es  . En algunas realizaciones, R^w es opcionalmente sustituido  , en el que W^m es O, S, C(O), o NR°, en el que R° es como se describe anteriormente y se define en el presente documento. En algunas realizaciones, R^w

es  . En algunas realizaciones, R^w está opcionalmente sustituido  . En algunas realizaciones, R^w es  . En algunas realizaciones, R^w es  . En algunas realizaciones, R^w es  . En algunas realizaciones, W^m es O. En algunas realizaciones, W^m es S. En algunas realizaciones, W^m es C(O). En algunas realizaciones, W^m es NR°. En algunas realizaciones, W^m es NR°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático.

[00144] En algunas realizaciones, R^w es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un imidazolilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, R^w es un furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es furanilo, opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$. †

[00145] En algunas realizaciones R^w es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^w es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un piridinonilo, pirazinonilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido.

[00146] En algunas realizaciones, R^w es -NHR, en el que R es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -NHR, en el que R es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00147] En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NH_2$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NHR$, en el que R es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En realizaciones, R^w es $-S(O)_2NHR$, en el que R es un

fenilo opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00148] En realizaciones, R^w es $–S(O)_2(NH)R$. En algunas realizaciones, R^w es $–S(O)_2(NH)H$. En algunas realizaciones, R^w es $–S(O)_2(NH)R$, en el que R es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2(NH)R$, en el que R es un fenilo opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarílico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00149] En algunas realizaciones, R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$,-C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$,-C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, o $-NRC(O)N(R)_2$. En algunas realizaciones R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, o -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, o $-C(O)NR_2$.

[00150] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)H. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00151] En algunas realizaciones, R^w es -C(S)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(S)H. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente

entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00152] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OH. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00153] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NH_2. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NR_2, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NR_2, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NR_2, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NR_2, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00154] En algunas realizaciones, R^w es -C(NR)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(NH)R. En algunas realizaciones, R^w es C(NR)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es C(NR)R, en que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es C(NR)R, en que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es C(NR)R, en que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00155] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR, en el que R es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR, en el que R es C_{1-6} alifático . En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NHR, en el que R es metilo, etilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NR_2, en el que los dos grupos R de R^w se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados,

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que los dos grupos R de R^w se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que los dos grupos R de R^w se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados. En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que los dos grupos R de R^w se toman junto con sus átomos intermedios para formar un aziridinilo, azetidinilo, diazetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[00156] En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00157] En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)H. En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)R, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)R, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00158] En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -$C(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -$C(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00159] En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00160] En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)OR, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00161] En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)N$(R)_2$, donde cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)N$(R)_2$, donde cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)N$(R)_2$, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)N$(R)_2$, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00162] En algunas realizaciones, R^w es -NRS$(O)_2$R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRS$(O)_2$R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -NRS$(O)_2$R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -NRS$(O)_2$R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6

miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

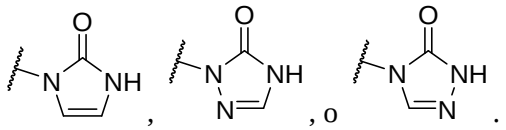
[00163] En algunas realizaciones, R^w es -S(O)H. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, en el que R es de R^w es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00164] En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2H$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

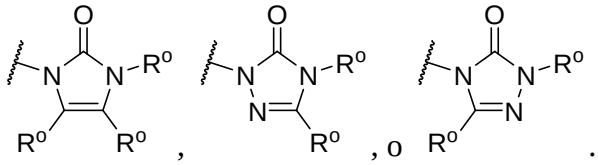
[00165] En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno u opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00166] En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

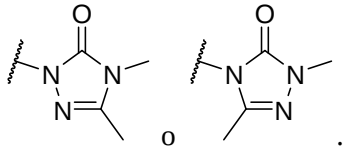
[00167] En algunas realizaciones, R^w es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y está sustituido con =O. En algunas realizaciones, R^w es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y está sustituido con =O. En algunas realizaciones, R^w es opcionalmente sustituido:



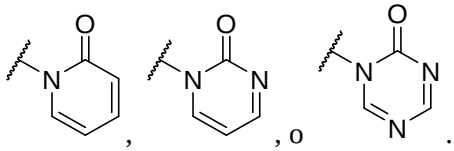
[00168] En algunas realizaciones, R^w es:



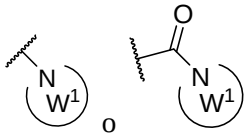
[00169] En algunas realizaciones de este tipo, R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático . En algunas realizaciones, R^w es:



[00170] En algunas realizaciones, R^w es opcionalmente sustituido con:



[00171] En algunas realizaciones, R^w es:

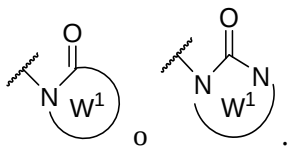


en el que el Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y

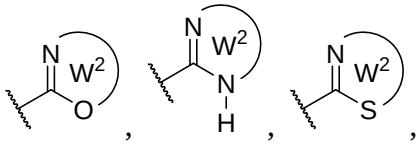
azufre, o un anillo heteroarílico monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00172] Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarílico monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^1 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^1 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^1 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00173] En algunas realizaciones, R^w es:



[00174] En algunas realizaciones, R^w es:

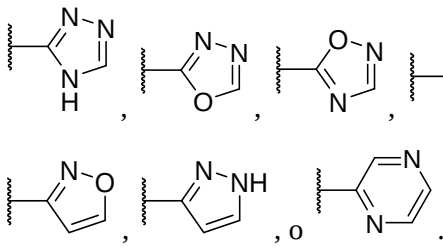


en el que el Anillo W^2 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarílico monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

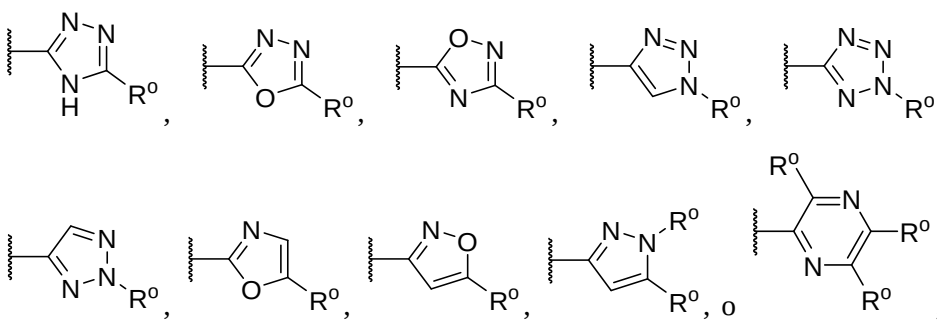
[00175] Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo W^2 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^2 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,

el Anillo W^2 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el Anillo W^2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo W^2 es un oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2-imidazolinilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo o 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

[00176] En algunas realizaciones, R^w es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

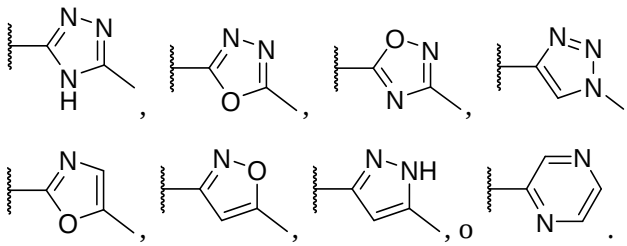


[00177] En algunas realizaciones, R^w es:



, en el que cada R° es un definido anteriormente y descrito en el presente documento (por ejemplo, hidrógeno o C_{1-6} alifático.

[00178] En algunas realizaciones, R^w es:



[00179] En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido. En

algunas realizaciones R^w es un anillo heterocíclico bicíclico de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

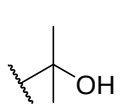
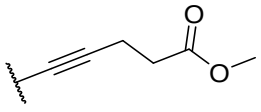
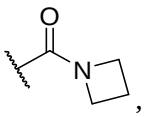
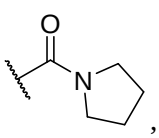
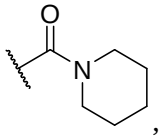
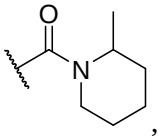
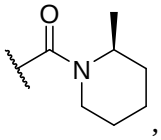
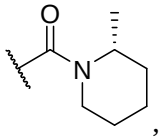
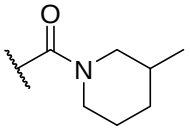
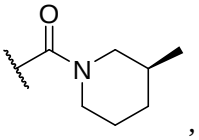
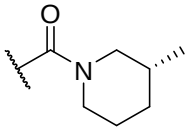
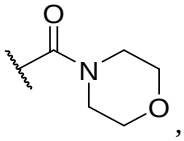
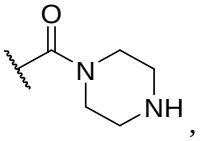
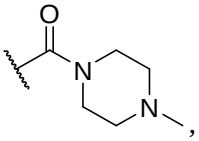
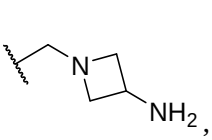
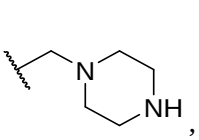
[00180] En algunas realizaciones R^w es un arilo o heteroarilo bicíclico de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^w es un naftalenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un dihidrobenzodioxepinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es un indenilo o dihidroindenilo opcionalmente sustituido.

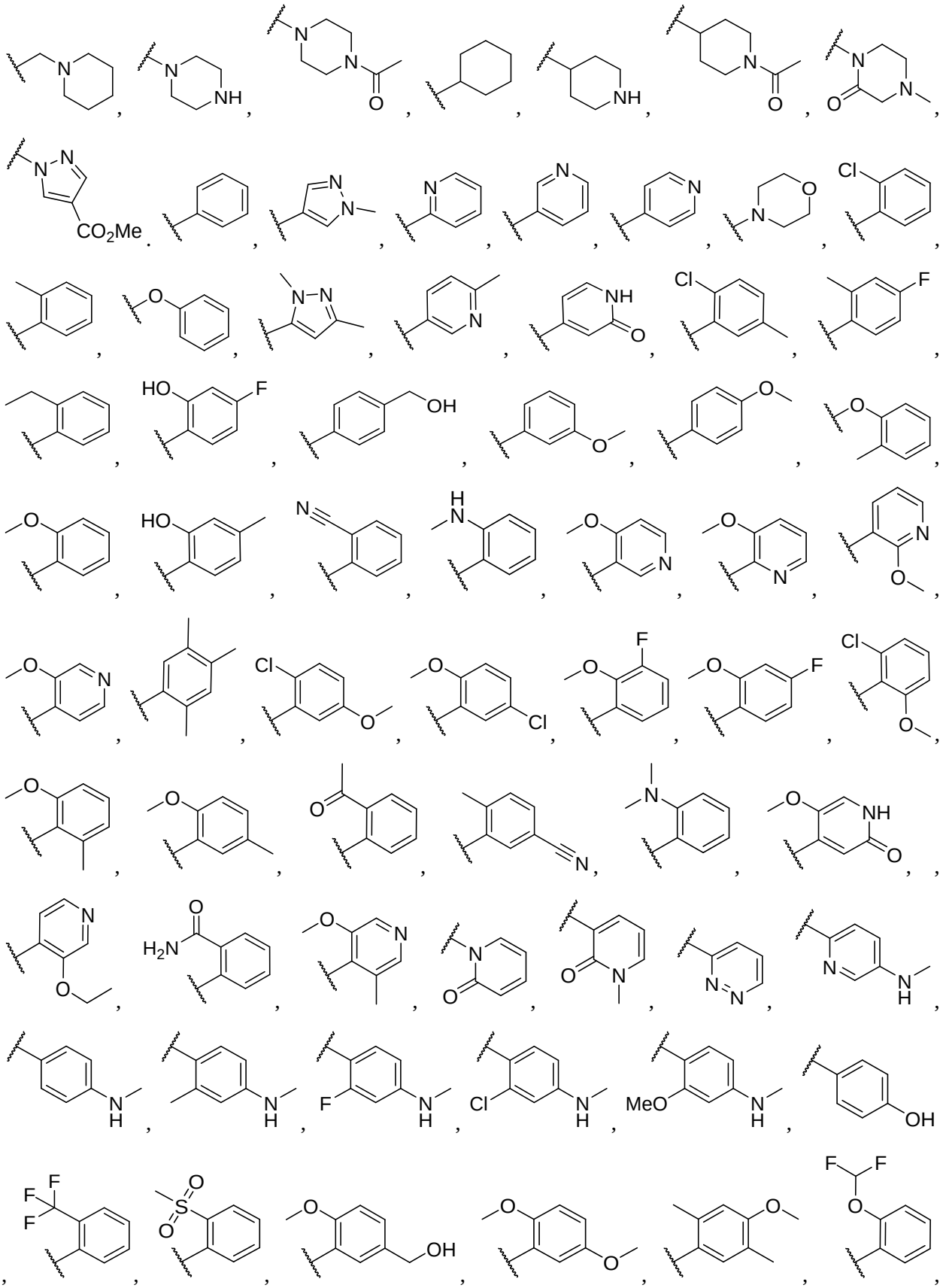
[00181] En algunas realizaciones, R^w es un heteroarilo bicíclico 9-10 opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

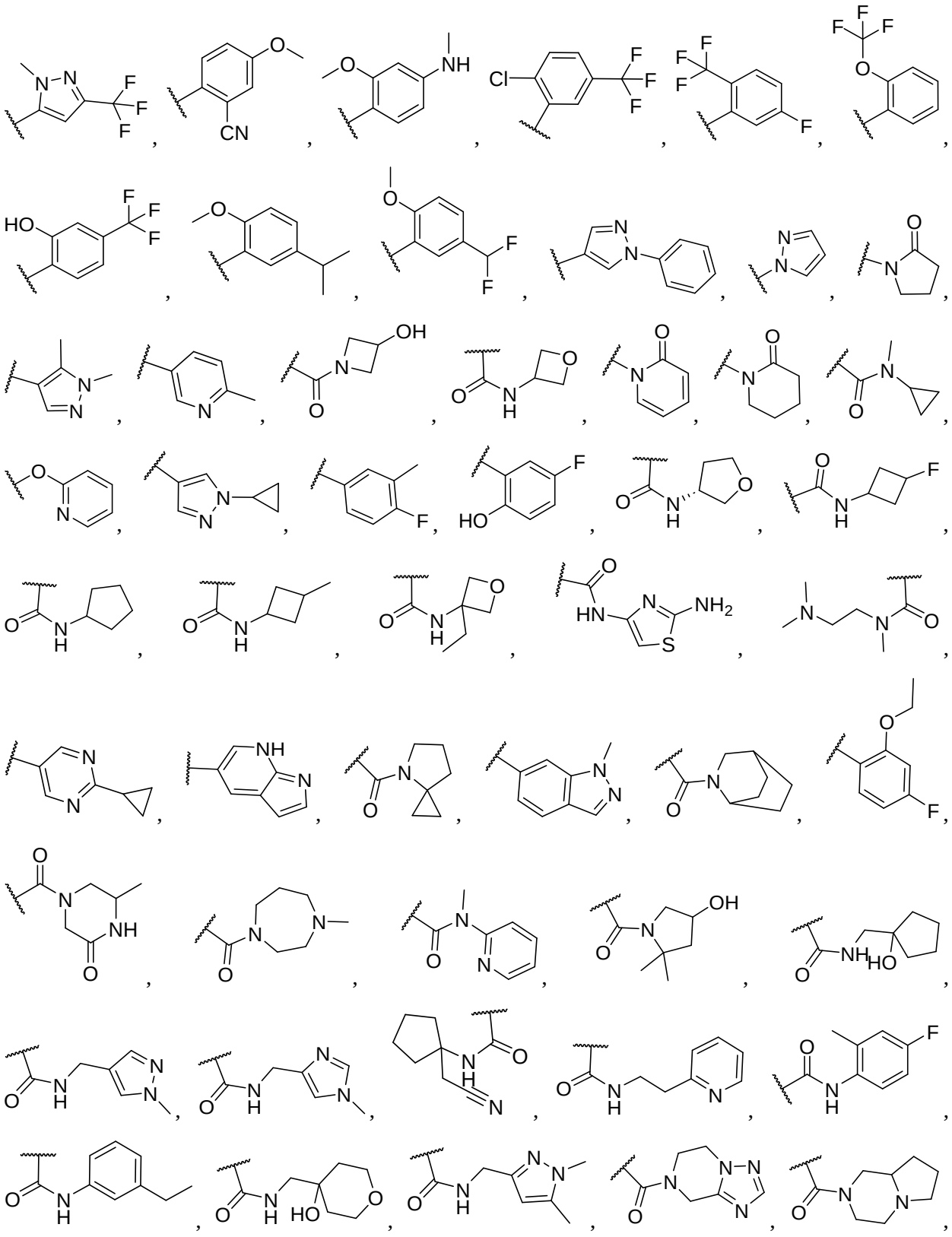
[00182] En algunas realizaciones R^w es un heteroarilo 9 bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un indolilo opcionalmente sustituido, benzofuranoilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tienopiridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3,-*b*]piridinilo, pirazolil[1,5-*a*]piridinilo, o imidazo[1,2-*a*]piridinilo, azaindazolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6-, o 7-azaindazolilo), pirrolol[2,3-*c*]piridinilo o indolizinilo.

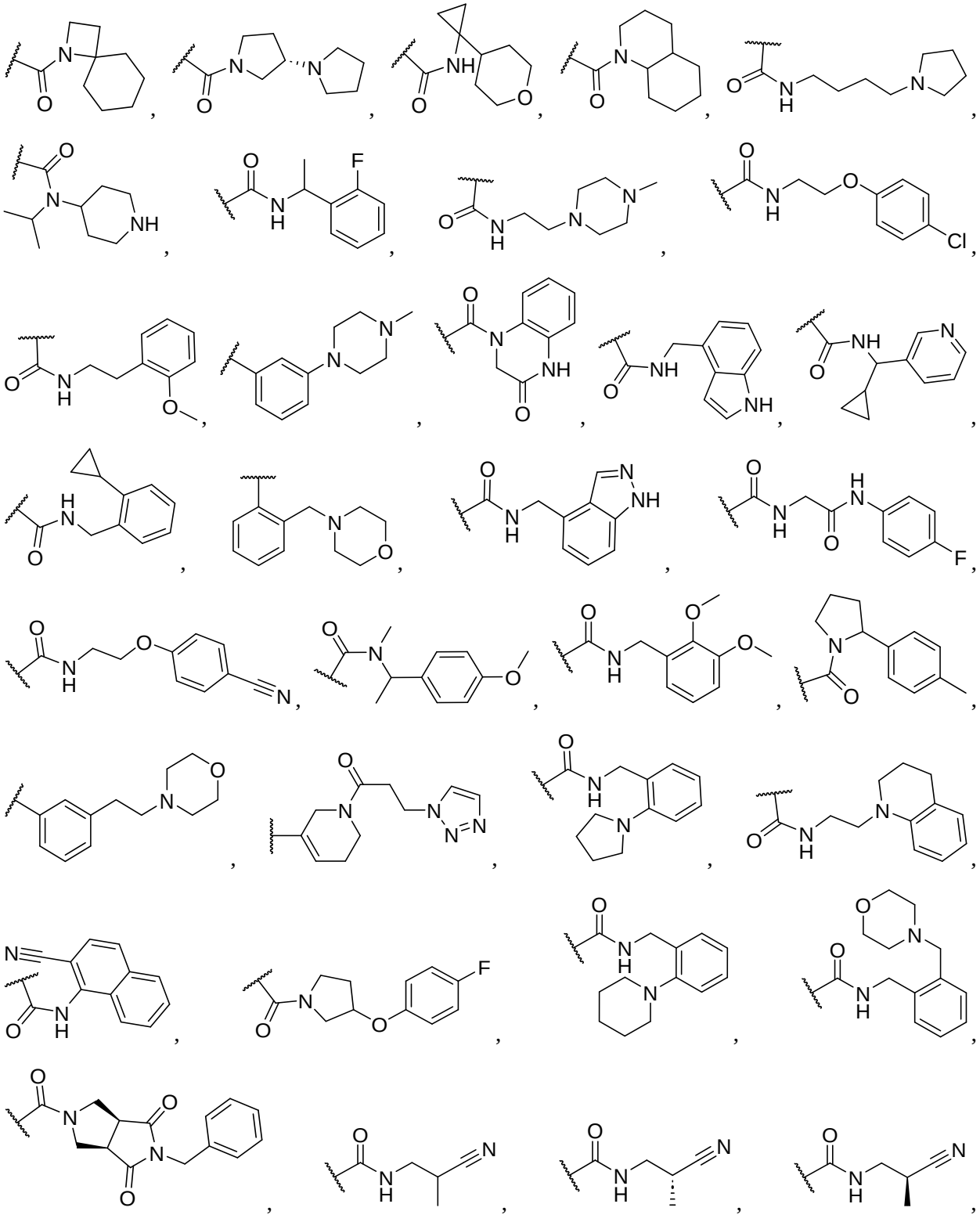
En algunas realizaciones R^w es un heteroarilo 10 bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^w es un quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, cinolinilo o 1,8-naftiridinilo opcionalmente sustituido.

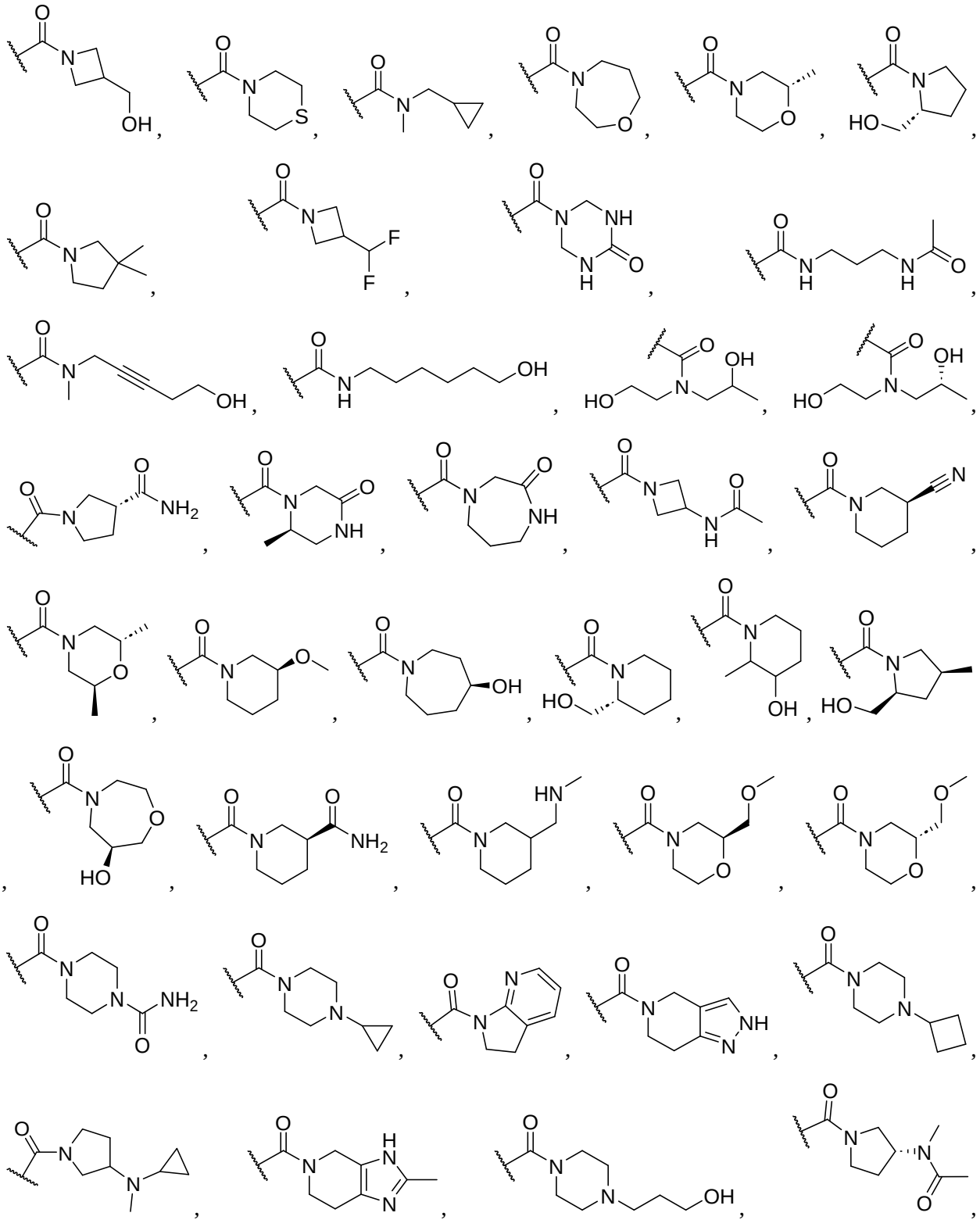
[00183] En algunas realizaciones, R^w es $R^{B'}$. En algunas realizaciones, R^w es $R^{A'}$.

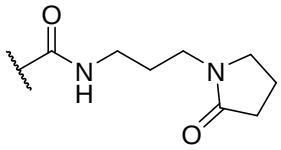
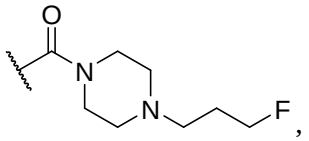
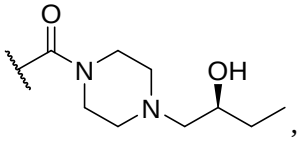
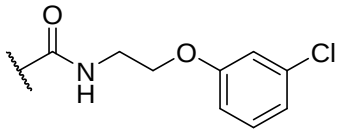
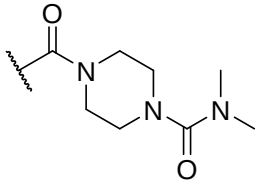
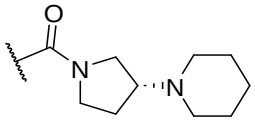
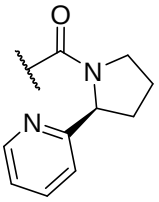
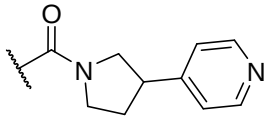
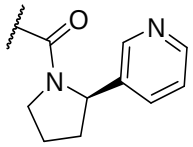
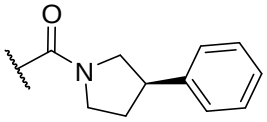
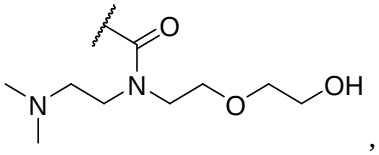
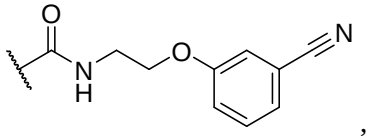
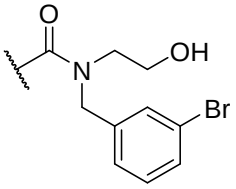
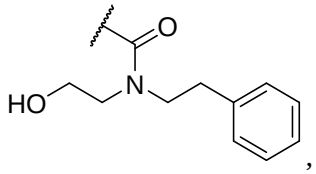
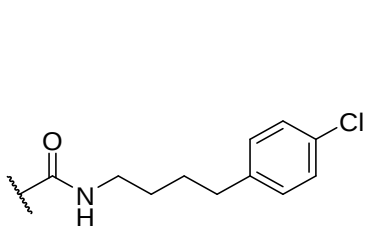
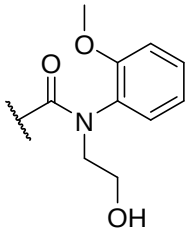
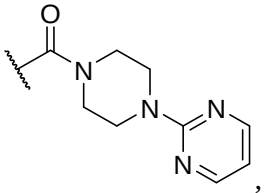
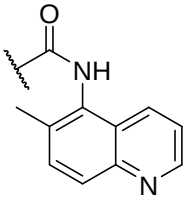
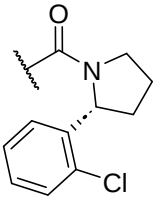
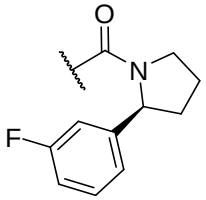
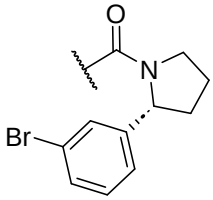
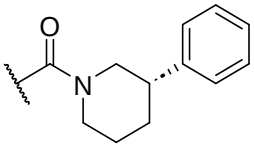
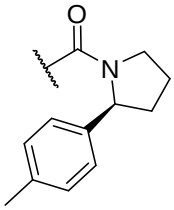
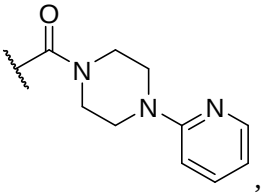
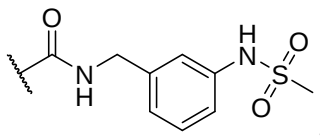
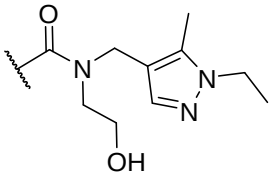
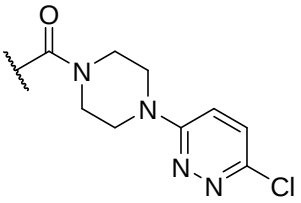
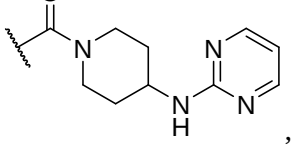
[00184] En algunas realizaciones R^w es fluoro, cloro, -CN, metil, $-CF_3$, $-CHF_2$, -OH, -OMe, $-OCH_2CO_2Me$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHMe, -C(O)NHEt, -C(O)NHnPr, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NMe_2$, -C(O)N(Me)Et, -C(O)N(Me)nPr, $-CH_2NHMe$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

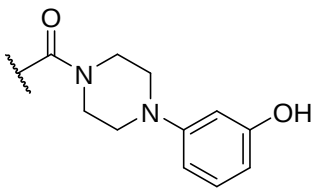
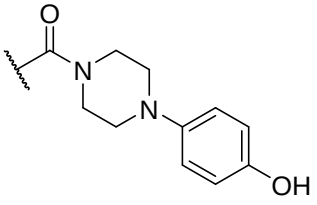
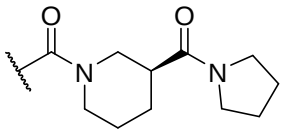
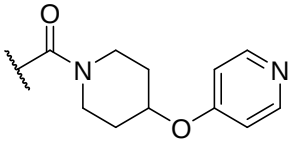
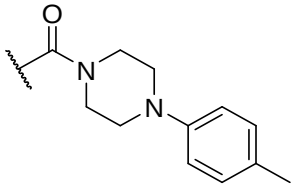
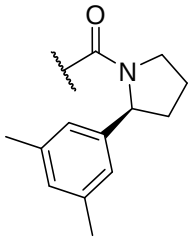
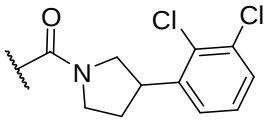
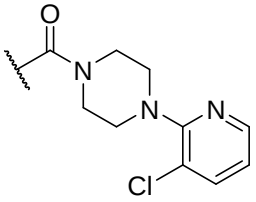
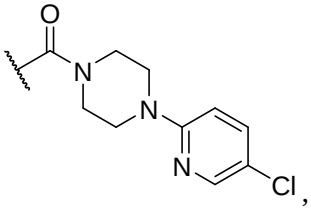
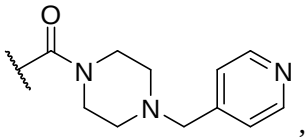
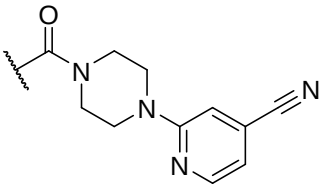
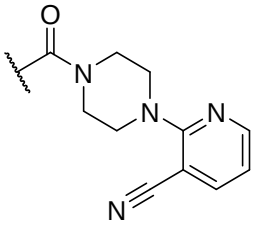
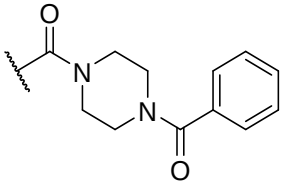
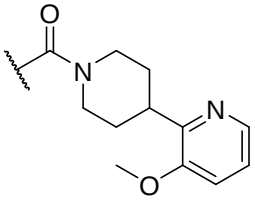
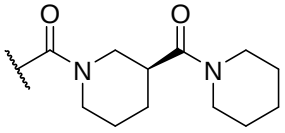
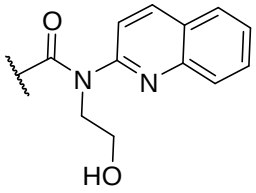
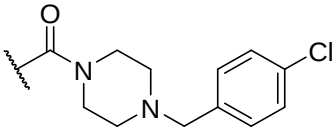
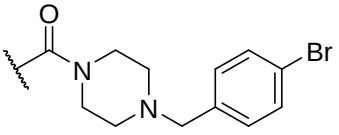
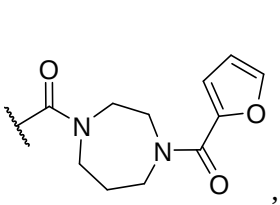
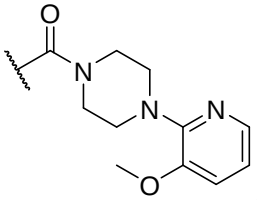
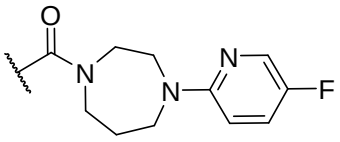
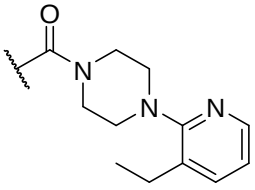
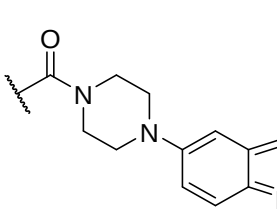
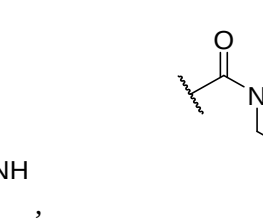
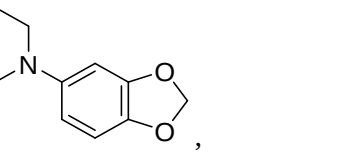
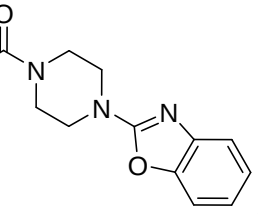
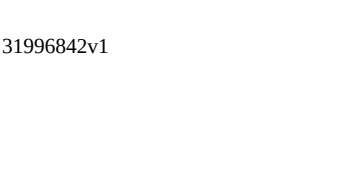
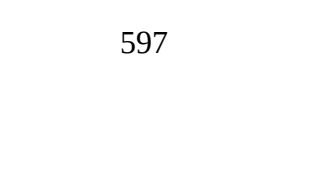
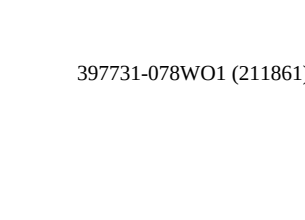


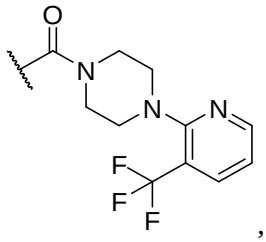
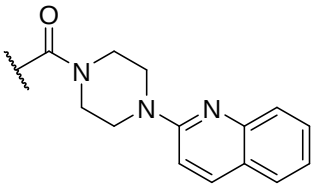
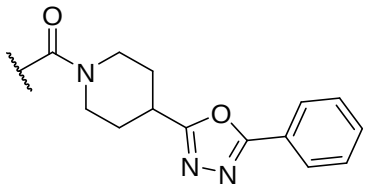
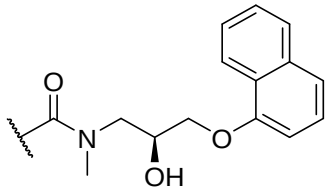
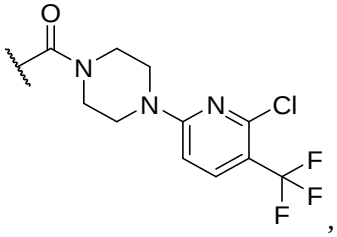
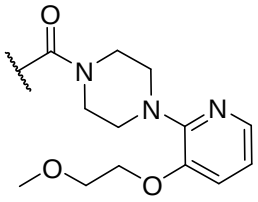
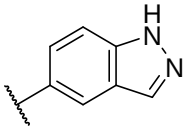
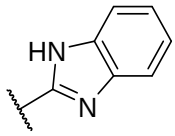
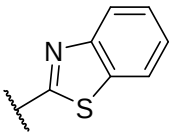
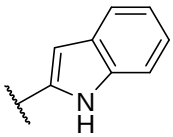
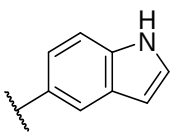
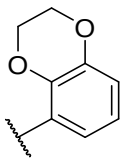
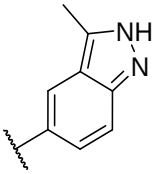
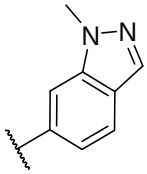
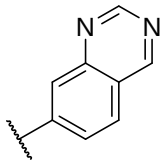
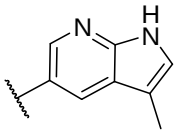
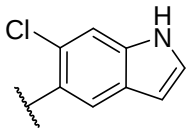
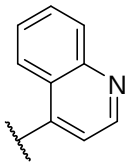
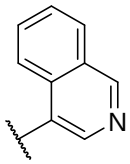
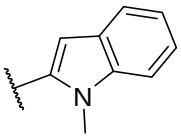
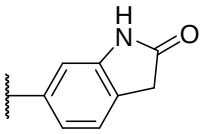
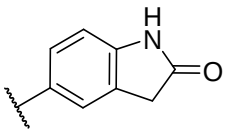
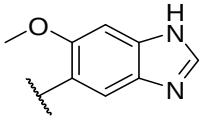
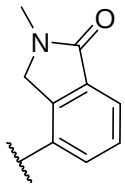
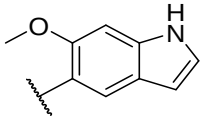
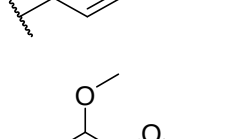
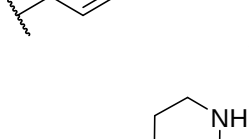
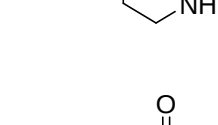
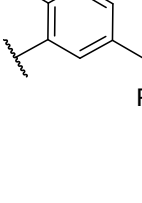
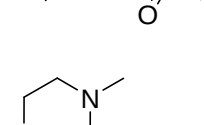
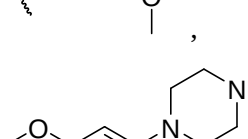
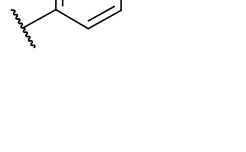
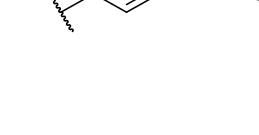
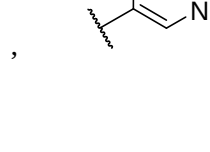


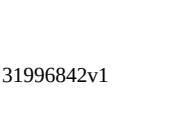




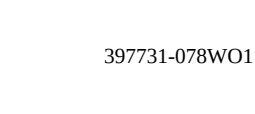

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

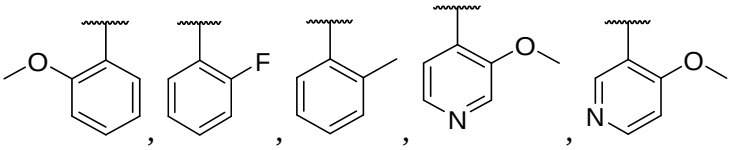
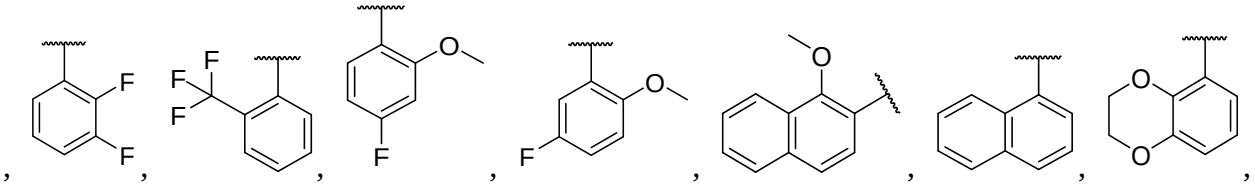
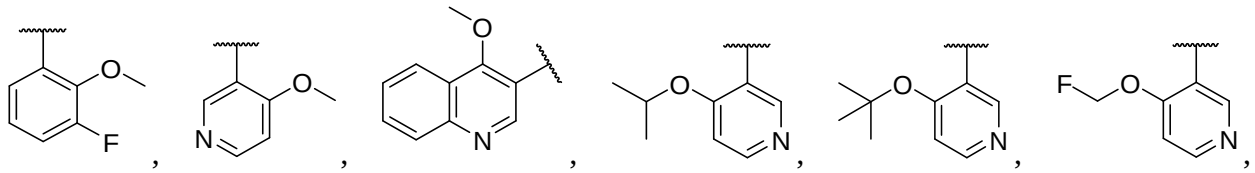
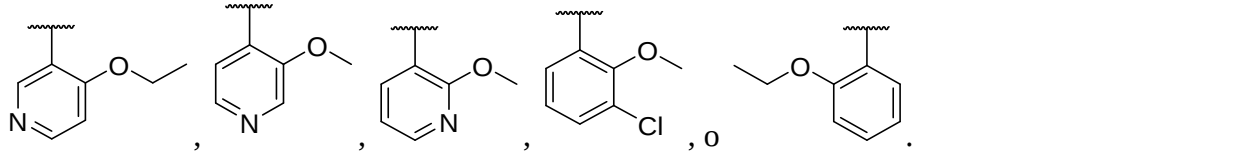

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

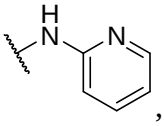
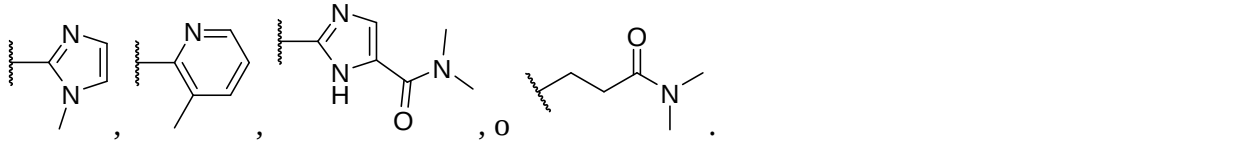
,

,

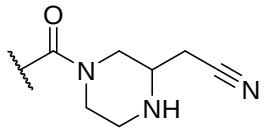
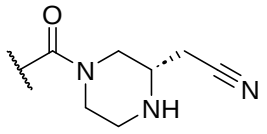
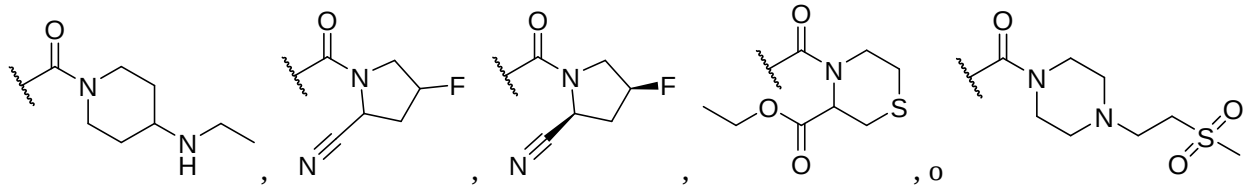
,

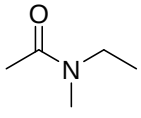
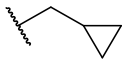
,

,
o

.

[00185] En algunas realizaciones, R^w es  ,  ,  ,  , o  .

[00186] En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)(NH)CH_3$,  ,  , o .

[00187] En algunas realizaciones, R^w es  ,  ,  , o .

[00188] En algunas realizaciones, R^w es  o  .

[00189] En algunas realizaciones, R^x se selecciona entre hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -

C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -P(O)R_2, -P(O)$(OR)_2$, -OP(O)R_2, -OP(O)$(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)$N(R)_2$, y -NRS$(O)_2$R.

[00190] En algunas realizaciones, R^x es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^x es R^A. En algunas realizaciones, R^x es halógeno. En algunas realizaciones, R^x es -CN. En algunas realizaciones, R^x es -NO_2. En algunas realizaciones, R^x es -OR. En algunas realizaciones, R^x es -SR. En algunas realizaciones, R^x es -NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -SiR_3. En algunas realizaciones, R^x es -S$(O)_2$R. En algunas realizaciones, R^x es -S$(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^x es -S(O)(NR)R. En algunas realizaciones, R^x es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^x es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^x es -OC(O)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -P(O)R_2. En algunas realizaciones, R^x es -P(O)$(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^x es -OP(O)R_2. En algunas realizaciones, R^x es -OP(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -OP(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -OP(O)$(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^x es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, R^x es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R^x es -NRC(O)$N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^x es -NP(O)R_2. En algunas realizaciones, R^x es -NRP(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -NRP(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^x es -NRP(O)$(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^x es -NRS$(O)_2$R.

[00191] En algunas realizaciones, cada R^x se selecciona independientemente entre R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)R, -S$(O)_2$R, -S(O)(NR)R, -S$(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -P(O)R_2, -P(O)$(OR)_2$, -OP(O)R_2, -OP(O)$(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)$N(R)_2$, y -NRS$(O)_2$R

[00192] En algunas realizaciones, R^x es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^x es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -OR°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático.

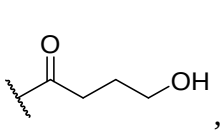
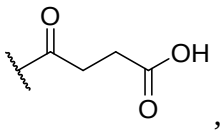
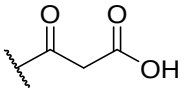
[00193] En algunas realizaciones, R^x es -CO_2Me, -CH_2OH, -C(O)Me, -C(O)Et, -C(O)iPr, -C(O)ciclopropilo, -C(O)oxetanilo, -C(O)tetrahidropiranilo o piridilo.

[00194] En algunas realizaciones, R^x es fluoro. En algunas realizaciones, R^x es -S$(O)_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)N$(CH_3)_2$.

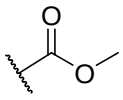
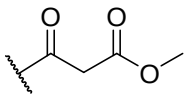
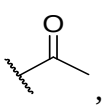
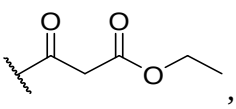
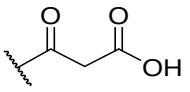
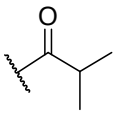
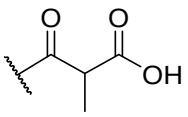
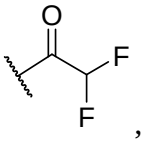
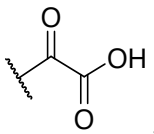
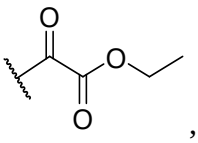
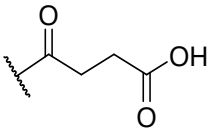
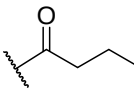
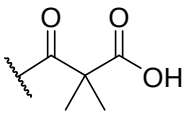
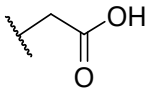
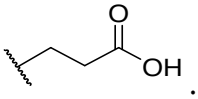
[00195] En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R o -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R.

[00196] En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es C_{1-6} alifático sustituido con -OR° o -C(O)OR°, donde R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es C_{1-6} alifático

sustituido con -OR°, donde R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que R de R^x es C_{1-6} alifático sustituido con -C(O)OR°, donde R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático.

[00197] En algunas realizaciones, R^x es  ,  , o  .

[00198] En algunas realizaciones, R^x es -C(O)R, en el que de R^x es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -C(O)OR°, -OR°, halógeno (por ejemplo, fluoro), o =O. En algunas realizaciones, R^X es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^X es -C(O)OR, en el que R de R^X es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido.

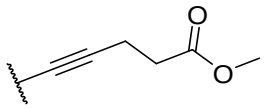
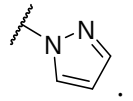
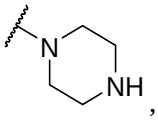
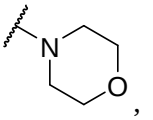
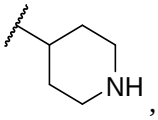
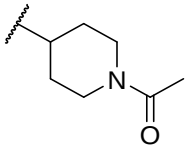
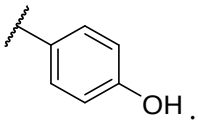
[00199] En algunas realizaciones, R^x es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

[00200] En algunas realizaciones, cada R^y se selecciona independientemente de R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, y -$NRS(O)_2R$.

[00201]

[00202] En algunas realizaciones, R^y es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^y es R^A. En algunas realizaciones, R^y es halógeno. En algunas realizaciones, R^y es -CN. En algunas realizaciones, R^y es -NO_2. En algunas realizaciones, R^y es -OR. En algunas realizaciones, R^y es -SR. En algunas realizaciones, R^y es -NR_2. En algunas realizaciones, R^y es -SiR_3. En algunas realizaciones, R^y es -$S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^y es -$S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^y es -S(O)(NR)R. En algunas realizaciones, R^y es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^y es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^y es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^y es -$C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^y es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^y es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^y es -$OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$P(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^y es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones,

R^y es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R^y es -NRC(O)N$(R)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -NP(O)R_2. En algunas realizaciones, R^y es -NRP(O)$(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -NRP(O)(OR)NR_2. En algunas realizaciones, R^y es -NRP(O)$(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^y es -NRS$(O)_2$R.

[00203] En algunas realizaciones, R^y es fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, ciclopropilo, -CF_3, -CN, CH_2O, -CO_2H, -CO_2Me, -CO_2tBu, -C(O)Me, -NH_2, -NHMe, -NHAc, -NHC(O)Et, -OH, -OMe, -$OCH_2CH_2NH_2$, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CH_2NHMe, -CH_2NHAc, -CH_2SO_2Me, -SO_2Me, -SO_2NH_2, -SO_2NHMe,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

[00204] En algunas realizaciones, R^y es -C(O)H.

[00205] En alguna realización, R^w, R^x, y R^y son como representados en los compuestos de **Tabla 1**, abajo.

[00206] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, cada $R^{A'}$ es independientemente R^A o un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{A'}$ es R^A . En algunas realizaciones, $R^{A'}$ es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 8-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{A'}$ es naftalenilo o dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido.

[00207] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00208] En algunas realizaciones cada R^A es independientemente seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, naftalenilo, un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico saturado bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros o un anillo heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo alifático C_{1-6}, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros

que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico arilo o monocíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00209] En algunas realizaciones cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-5 o 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo o arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-11 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

[00210] En algunas realizaciones, R^A es un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^A es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el R^A es un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el R^A es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el R^A es un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre . En algunas

realizaciones, R^A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00211] En algunas realizaciones, R^A es naftalenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el R^A es dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido.

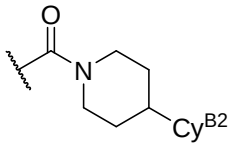
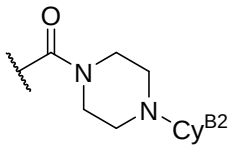
[00212] En algunas realizaciones, el R^A es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el R^A es naftalenilo o dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el R^A es quinolinilo opcionalmente sustituido.

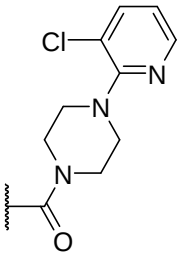
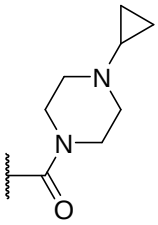
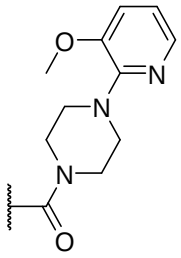
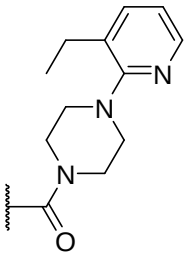
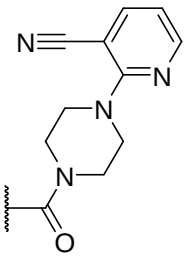
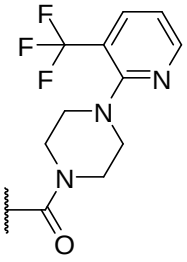
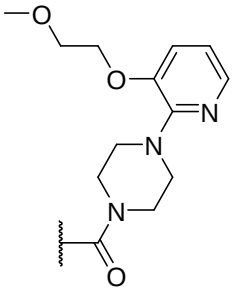
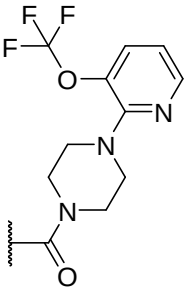
[00213] En algunas realizaciones, R^A es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo). En algunas realizaciones, R^A es haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$).

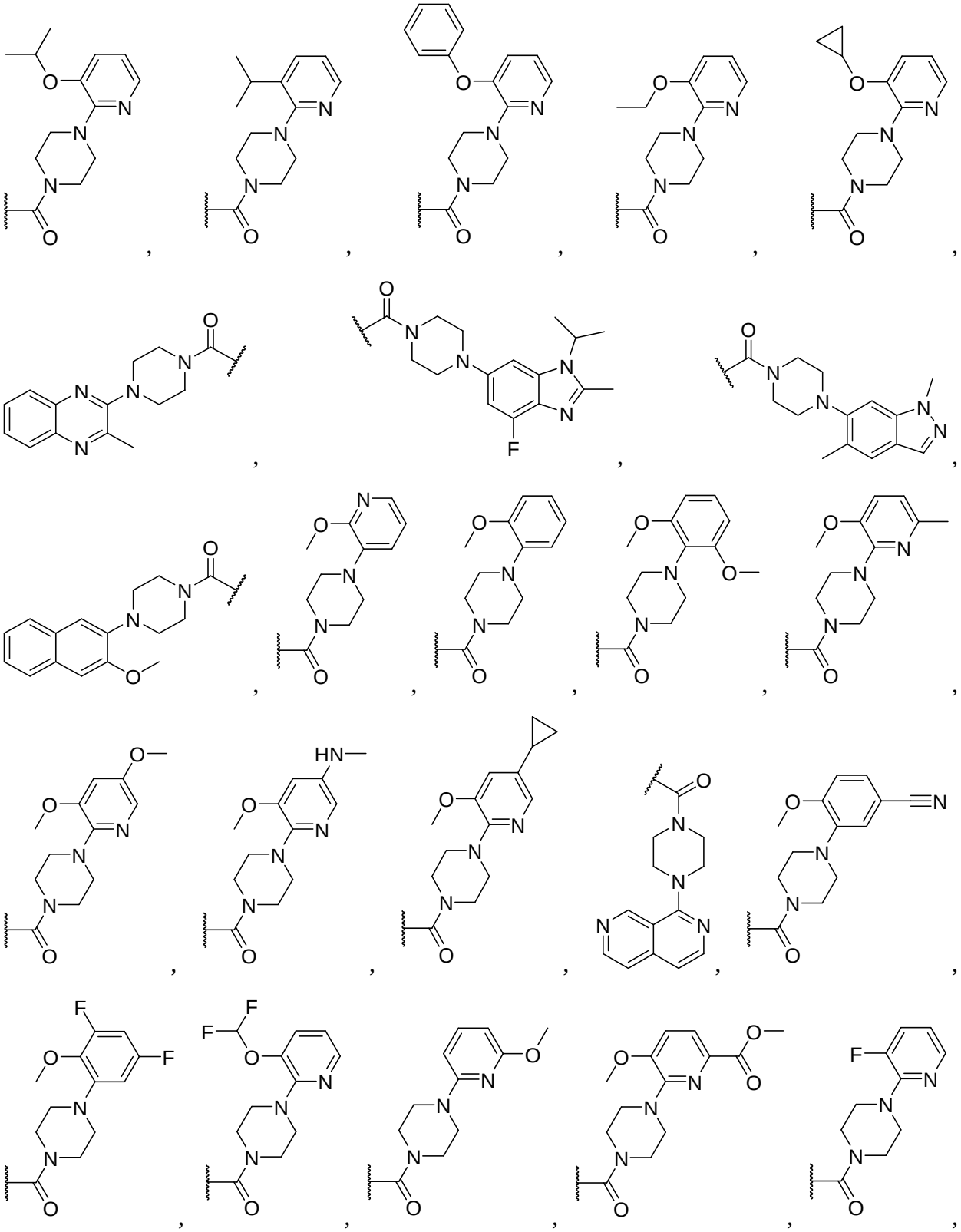
[00214] En alguna realización, el R^A es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

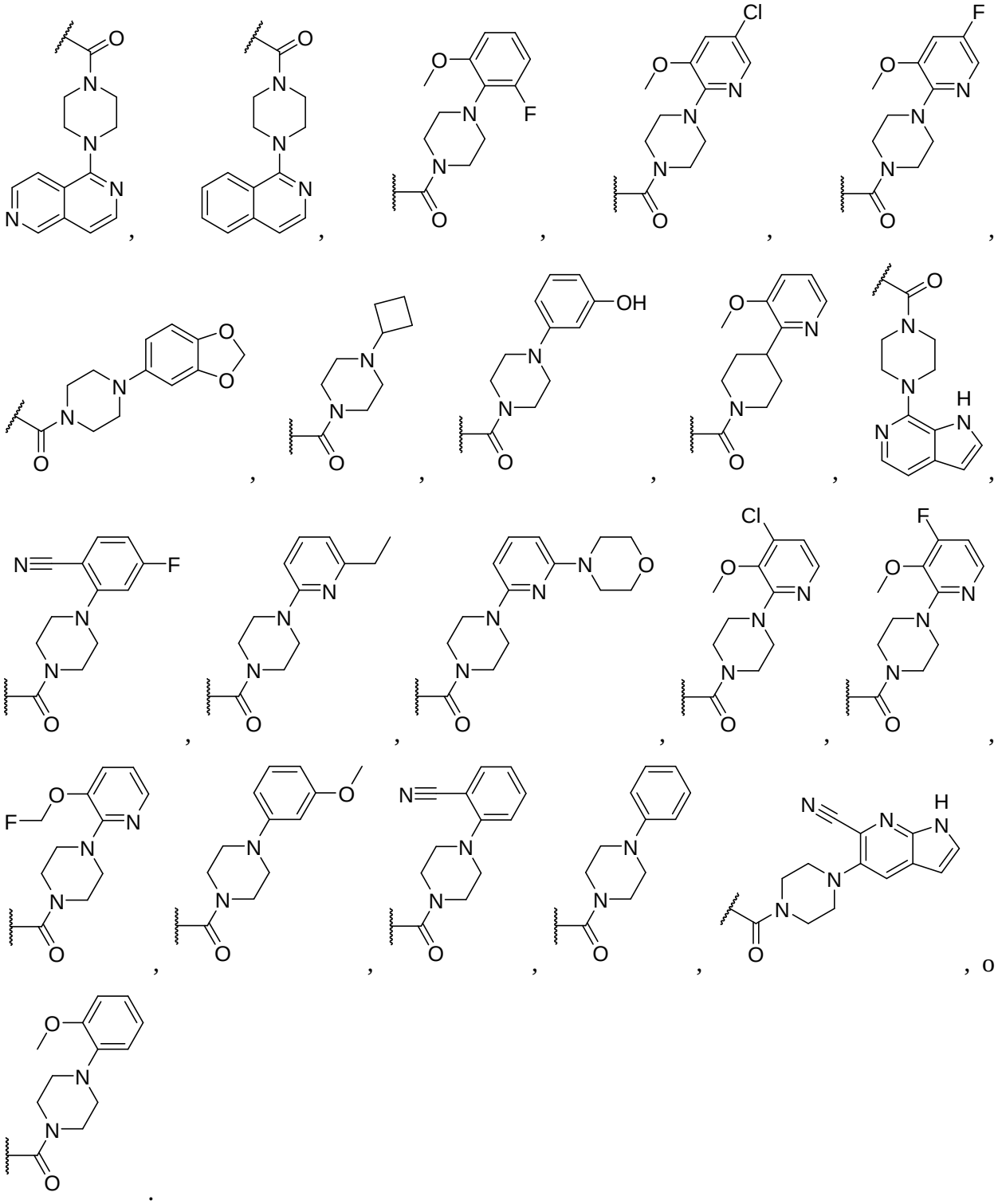
[00215] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada $R^{B'}$ es independientemente $-L^B-Cy^{B1}-H$ o $-L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}$.

[00216] En algunas realizaciones, R^B is $-L^B-Cy^{B1}-H$. En algunas realizaciones, R^B is $-L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}$.

[00217] En algunas realizaciones, $R^{B'}$ es  . En algunas realizaciones, $R^{B'}$ es  .

[00218] En algunas realizaciones, $R^{B'}$ es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,





[00219] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada L^B es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)R-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -CRF-, -CR(OR)-, -NR-, -S-, -S(O)-, -

$S(O)_2$- -S(O)(NR)- o -CR=CR-

[00220] En algunas realizaciones, cada L^B es independientemente un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CF_2-, -CRF-, -CR(OR)-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- -S(O)(NR)- o -CR=CR-.

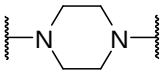
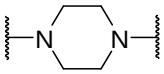
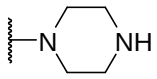
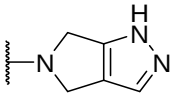
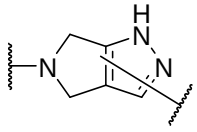
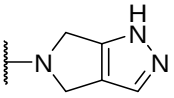
[00221] En algunas realizaciones, L^B es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CF_2-, -CRF-, -CR(OR)-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- -S(O)(NR)- o -CR=CR-. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, o -NR-. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1 unidad de metileno de la cadena es opcionalmente sustituida por -O-, -C(O)-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1 unidad de metileno de la cadena es opcionalmente sustituida por -O-, -C(O)-, o -NR-. En algunas realizaciones, L^B es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1 unidad de metileno de la cadena se sustituye por -C(O)-. En algunas realizaciones, L^B es -C(O)-.

[00222] En algunas realizaciones, L^B es una cadena de C_{1-3} hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada. En algunas realizaciones, L^B es -CH_2-.

[00223] En algunas realizaciones, L^B es -C(O)-, -C(S)-, -C(NR)R-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o -S(O)(NR)-. En algunas realizaciones, L^B es -C(O)-, -C(S)-, o -C(NR)R-. En algunas realizaciones, L^B es -C(O)-, --S(O)-, -$S(O)_2$- o -S(O)(NR)-. En algunas realizaciones, L^B es -C(S)-. En algunas realizaciones, L^B es -C(NR)R-. En algunas realizaciones, L^B es -S(O)-. En algunas realizaciones, L^B es -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^B es -S(O)(NR)-.

[00224] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada Cy^{B1} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00225] Se apreciará que todas las realizaciones de CyB1 pueden referirse a un anillo terminal (o a un

anillo opcionalmente sustituido de otro modo) en estructuras con -L^B-Cy^{B1}, o a un anillo conectado además a Cy^{B2} como en las estructuras -L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}, independientemente de cómo se presente. A modo de ejemplo, una realización a Cy^{B1} es fenilenil, se refiere a fenilenil en -L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}, y fenil en -L^B-Cy^{B1}. Del mismo modo, una realización a Cy^{B1} es  , se refiere a  en -L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}, y  en -L^B-Cy^{B1}. Del mismo modo, una realización a Cy^{B1} es  , se refiere a  en -L^B-Cy^{B1}-Cy^{B2}, y  en -L^B-Cy^{B1}.

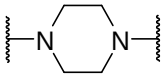
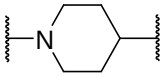
[00226] En algunas realizaciones, cada Cy^{B1} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un carbocilenilo o heterociquilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00227] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es fenilenilo.

[00228] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un carbociclenilo o heterociclenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un arilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

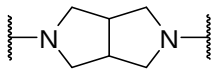
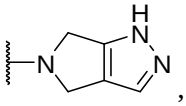
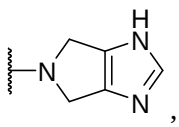
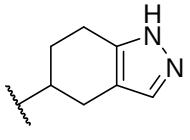
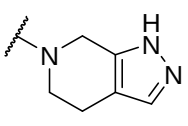
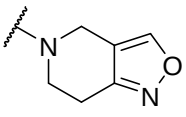
[00229] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es piperadinilenilo o piperazinilenilo opcionalmente sustituido.

[00230] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de

3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterocicloquilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterocicloquilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclocilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un piperadinilenilo o piperazinilenilo. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es  o  .

[00231] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un piperidinonilo o piperazinonilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un dihidropiridinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un tiomorfolinilo opcionalmente sustituido.

[00232] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterocicilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00233] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, Cy^{B1} está opcionalmente sustituido  . En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un opcionalmente sustituido  ,  ,  ,  ,  .

[00234] En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heteroarilenilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un heteroarilenilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,

oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B1} es un piridinonilo, pirazinonilo o pirimidinoilo opcionalmente sustituido.

[00235] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada Cy^{B2} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00236] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada Cy^{B2} es independientemente un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00237] En algunas realizaciones, cada Cy^{B2} es independientemente un anillo opcionalmente seleccionado de fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00238] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es fenilo. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es fenilo, opcionalmente sustituido con -CN, halógeno, -R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático.

[00239] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00240] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclopropilo. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclobutilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclobutilo.

[00241] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclopentilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclopentilo. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es ciclohexilo.

[00242] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,

oxígeno y azufre.

[00243] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es piridinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es piridinilo, opcionalmente sustituido con -CN, halógeno, -R°, -OR°, $–N(R°)_2$ –C(O)OR°, en el que cada R° es independientemente hidrógeno; C_{1-6} alifático, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, $–(CH_2)_{0–2}OH$, o $–(CH_2)_{0–2}OR^{\lambda}$, en el que R^{λ} es $C_{1–4}$ alifático; o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre (por ejemplo, fenilo o morfolinilo).

[00244] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido.

[00245] . En algunas realizaciones, Cy^{B2} es piridinonilo, pirazinonilo o pirimidinoilo opcionalmente sustituido.

[00246] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido.

[00247] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un arilo o heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

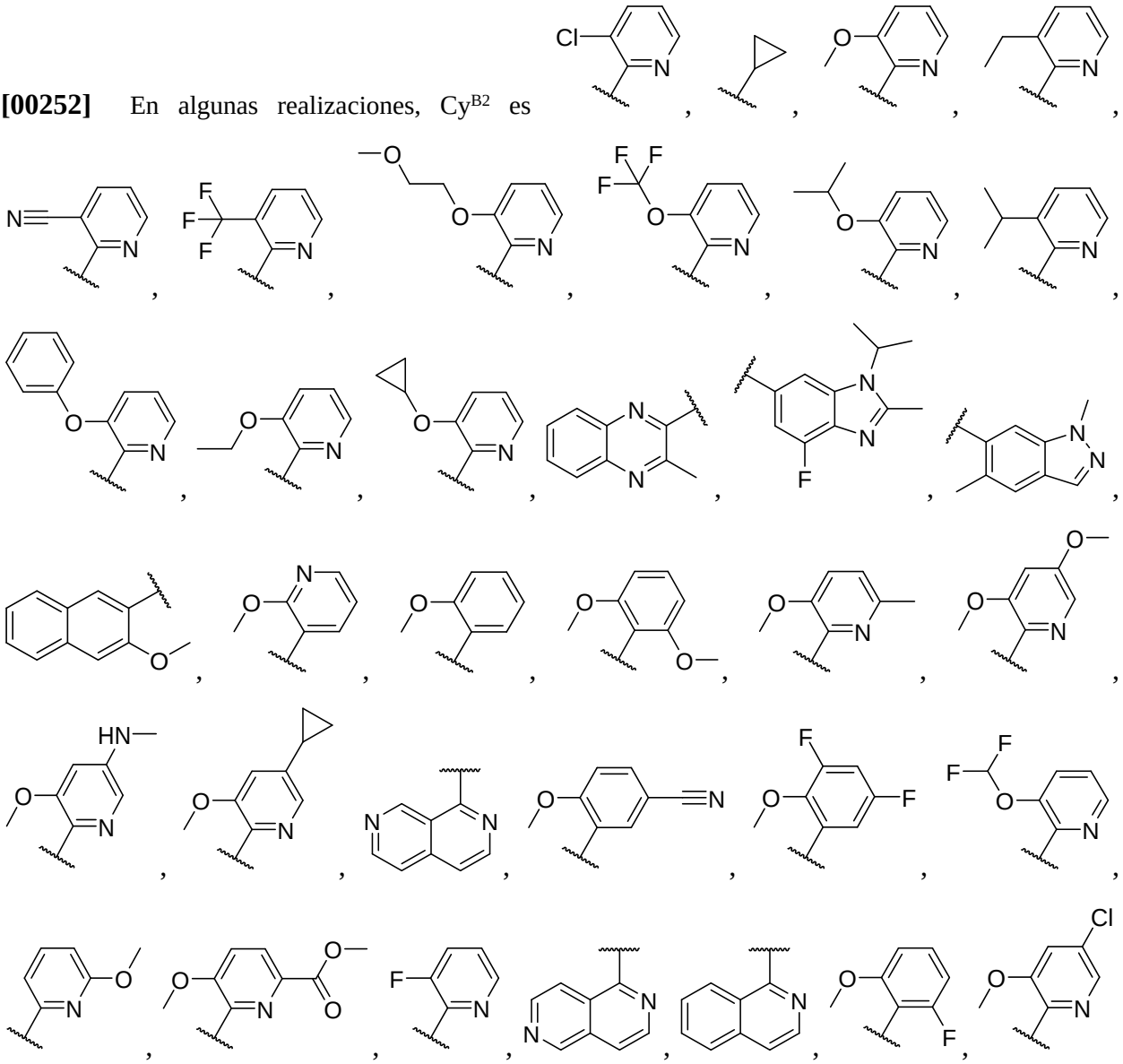
[00248] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es opcionalmente benzimidazolilo, indazolilo o azaindolilo sustituido (por ejemplo, pirrolo[2,3-c]piridinilo o pirrolo]2,3-b]piridinilo). En algunas realizaciones, Cy^{B2} es bencimidazolilo, indazolilo, o azaindolilo (por ejemplo, pirrolo[2,3-c]piridinil o pirrolo]2,3-b]piridinilo) opcionalmente sustituido con -CN, halógeno o -R°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es indolilo o azaindolilo opcionalmente sustituido.

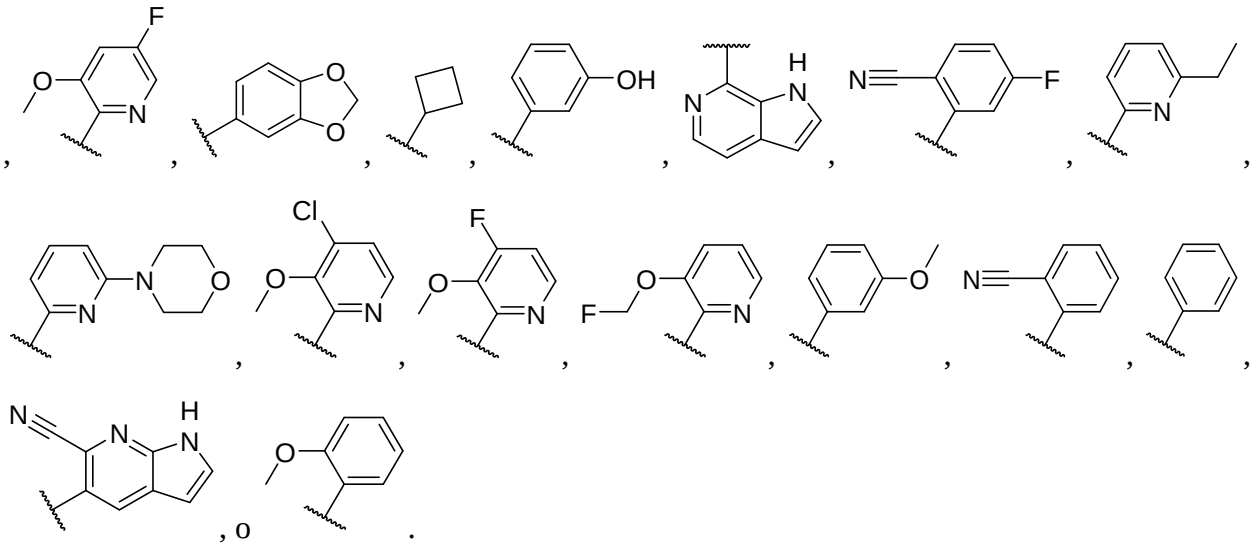
[00249] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un arilo o heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,

oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un heteroarilo bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es quinoxalinilo, isoquinolinilo, 2,6-naftiridinilo o 2,7-naftiridinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es quinoxalinilo, isoquinolinilo, 2,6-naftiridinilo o 2,7-naftiridinilo, opcionalmente sustituido con -R°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}.

[00250] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es naftalenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{B2} es naftalenilo, opcionalmente sustituido con -R° o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}.

[00251] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es un benzo[d][1,3]dioxolilo opcionalmente sustituido.

[00252] En algunas realizaciones, Cy^{B2} es 



[00253] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se unen opcionalmente con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00254] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en átomos adyacentes se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además de los átomos adyacentes a los que están acoplados,

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00255] En alguna realización, R es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1,** a continuación.

[00256] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, L^x es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente , lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

[00257] En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_3 bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

[00258] En algunas realizaciones, L^x es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^x es una cadena hidrocarbonada C_3 bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

[00259] En algunas realizaciones, L^X es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^X es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)- o -NR-.

[00260] En algunas realizaciones, L^X es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada,

saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente con -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$, y en el que L^X está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°.

[00261] En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_{1-5} hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_{1-4} hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_{1-3} hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_3 hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en el que una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_3 hidrocarburo bivalente recta saturada o insaturada opcionalmente sustituida en el que una unidad de metileno se sustituye por -C(O)-.

[00262] En algunas realizaciones, L^X es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-5}, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que una unidad de metileno está sustituida con -C(O)-, y en el que L^X está opcionalmente sustituido con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4}, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que una unidad de metileno está sustituida con -C(O)-, y en el que L^X está opcionalmente sustituido con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-3}, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que una unidad de metileno está sustituida con -C(O)-, y en el que L^X está opcionalmente sustituido con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_3 hidrocarburo bivalente, recta o ramificada, saturada o insaturada, en el que una unidad de metileno está sustituida con -C(O)-, y en el que L^X está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L^X es una cadena de C_3 hidrocarburo bivalente recta saturada o insaturada en el que una unidad de metileno está sustituida con -C(O)-, y en el que L^X está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°.

[00263] En algunas realizaciones, L^x es -C(F)-CH-(cadena de hidrocarburo saturada o insaturada recta o ramificada bivalente C_{1-3} opcionalmente sustituida)-. En algunas realizaciones, L^x es -$C(CF_3)$-$N(R^†)$-(cadena de hidrocarburo saturada o insaturada recta o ramificada bivalente C_{1-3} opcionalmente sustituida)-.

[00264] En algunas realizaciones, L^X es un enlace covalente o $^{\#}$-L^{XA}-L^{XB}-, en el que:

$^{\#}$ representa el punto de acoplamiento al anillo X;

L^{XA} es -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -S(O)-,or -$S(O)_2$- ; y

L^{XB} es un enlace covalente o una cadena C_{1-4} hidrocarbonada bivalente, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas

independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

[00265] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, L^{XA} es -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -C(NR)-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o -S(O)(NR)-.

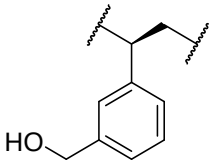
[00266] En algunas realizaciones, L^{XA} es -C(O)- o -C(S)-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -C(O)-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -S(O)- o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -C(O)-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -C(S)-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -CR_2-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -CR_2-, en el que cada R de L^{XA} es independientemente hidrógeno u opcionalmente sustituido alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, L^{XA} es -CR_2-, en el que cada R de L^{XA} es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones, L^{XA} es -S(O)-. En algunas realizaciones, L^{XA} es -$S(O)_2$-.

[00267] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, L^{XB} es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4}, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-.

[00268] En algunas realizaciones, L^{XB} es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^{XB} es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4}, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -NR-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-. En algunas realizaciones, el L^{XB} es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4}, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, L^{XB} es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-4} recta o ramificada saturada o insaturada opcionalmente sustituida, en el que 1 unidad de metileno de la cadena está opcionalmente sustituida por -O-, -NR- o -S-.

[00269] En algunas realizaciones, el L^{XB} es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-3}, recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, L^{XB} es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada opcionalmente sustituida, en la que 1 unidad de metileno de la cadena es opcionalmente sustituida por -O-, -NR- o -S-. En algunas realizaciones, L^{XB} es -NR-(cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida)-. En algunas realizaciones, L^{XB} es -O-(cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida)-. En algunas realizaciones, L^{XB} es -S-(cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente saturada o insaturada lineal o ramificada opcionalmente sustituida)-.

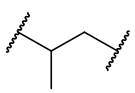
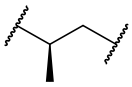
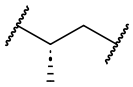
[00270] En algunas realizaciones, L^{XB} es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2C(O)O$-, -$CH_2CH_2C(O)O$-, -NR-, o -$NRCH_2CH_2$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L^{XB} es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2O$-, -$CH_2C(O)O$-, -$CH_2CH_2C(O)O$-,



, -N(CH$_3$)-, -CH(CH$_3$)-,  ,  , 

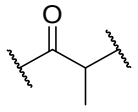
, 

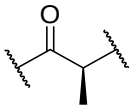
, 

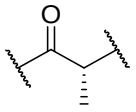
, 
,  ,  .

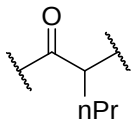
[00271] En algunas realizaciones, L^x es -C(O)(CR$_2$)$_{1-3}$-. En algunas realizaciones, L^x es -C(O)(CH$_2$)$_{1-3}$-.

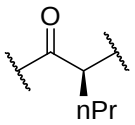
[00272] En algunas realizaciones, L^x es -C(O)-, -C(O)CH$_2$-, -S(O)$_2$CH$_2$-, -C(O)CH$_2$CH$_2$-, -C(O)OCH$_2$-, -C(O)CH$_2$O-, -C(O)CH$_2$CH$_2$CH$_2$-, -C(O)CH$_2$CH$_2$S(O)$_2$-, -C(O)CH$_2$CH$_2$CO$_2$-, -C(O)CH$_2$NHC(O)-,

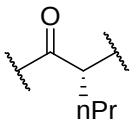


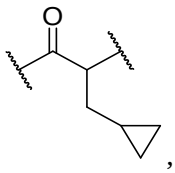
, 

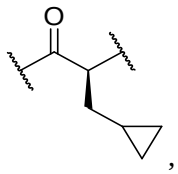
, 

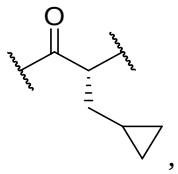
, 

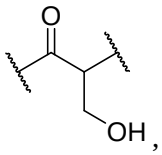
, 

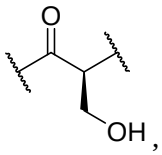
, 

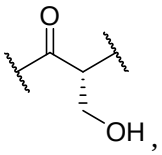
, 

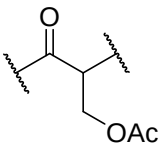
, 

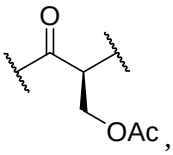
, 

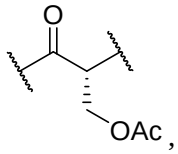
, 

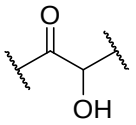
, 

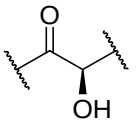
, 

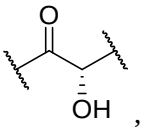
, 

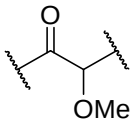
, 

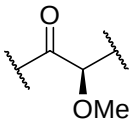
, 

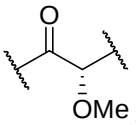
, 

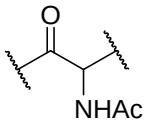
, 

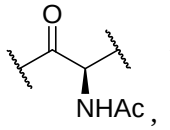
, 

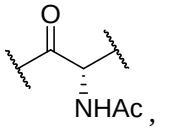
, 

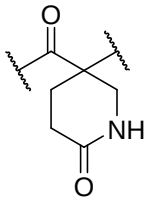
, 

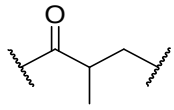
, 

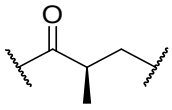
, 

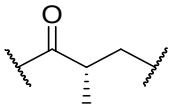
, 

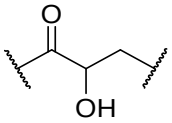
, 

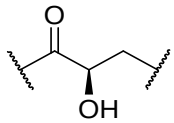
, 

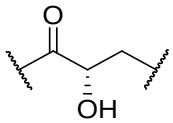
, 

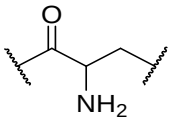
, 

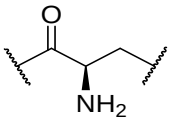
, 

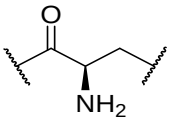
, 

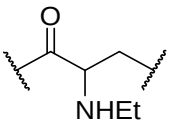
, 

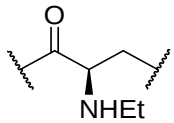
, 

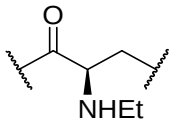
, 

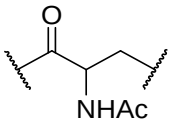
, 

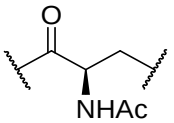
, 

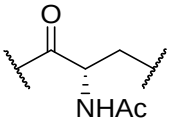
, 

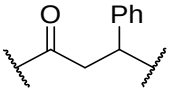
, 

, 

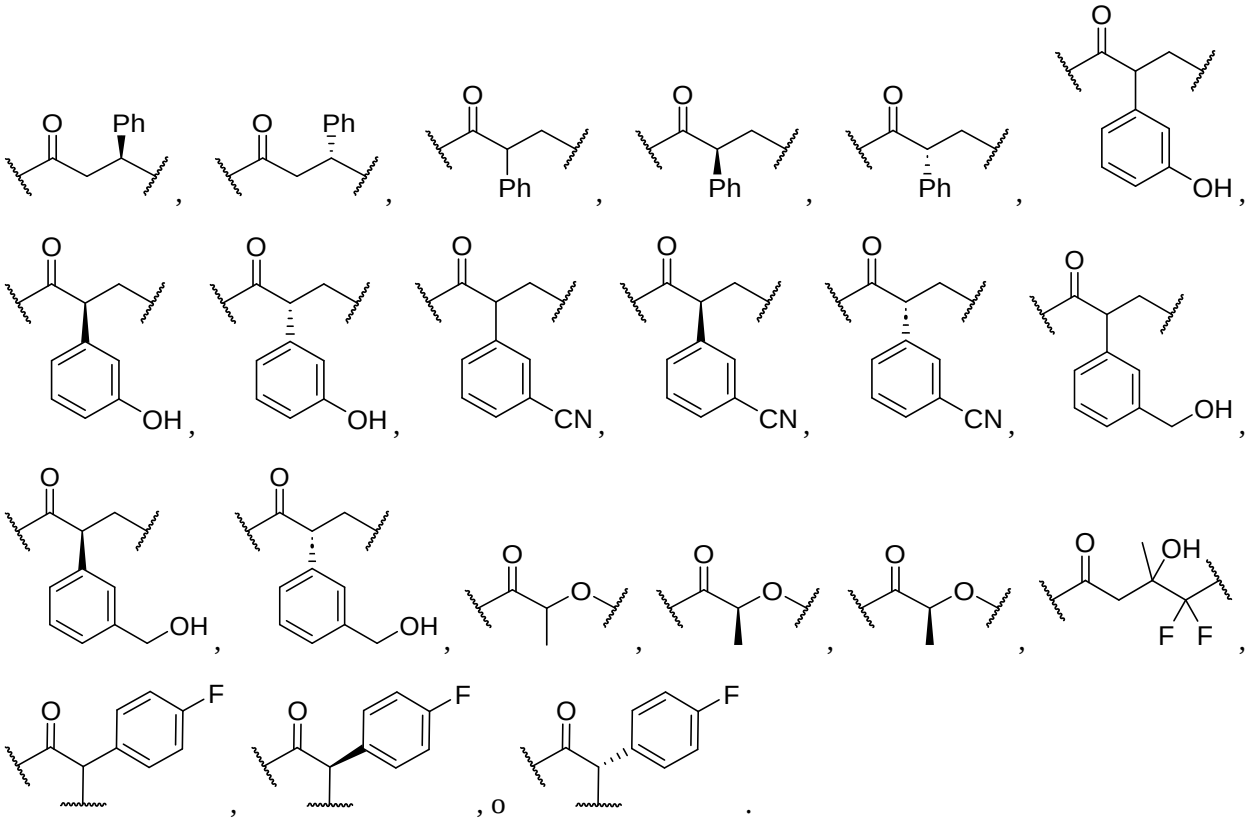
, 

, 

, 

, 

,

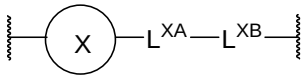


[00273] En algunas realizaciones, L^x es $-C(O)CH_2CH_2-$.

[00274] En algunas realizaciones, L^x es $-S(O)_2CH_2CH_2-$.

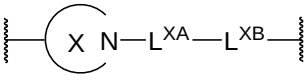
[00275] En algunas realizaciones, L^x es como se muestra en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00276] En algunas realizaciones, -Anillo X-L^x- es:



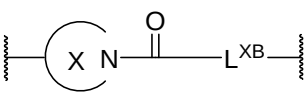
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de los Anillos X, L^{XA} y L^{XB} es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

[00277] En algunas realizaciones, -Anillo X-L^x- es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de los Anillos X, L^{XA} y L^{XB} es como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento.

[00278] En algunas realizaciones, -Anillo X-L^x- es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de los Anillos X y L^{XB} es como se define anteriormente y se describe en el presente documento.

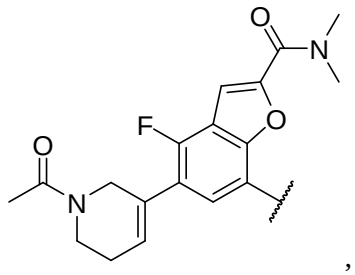
[00279] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, cada uno de w, x e y son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

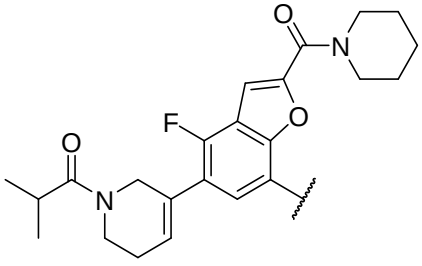
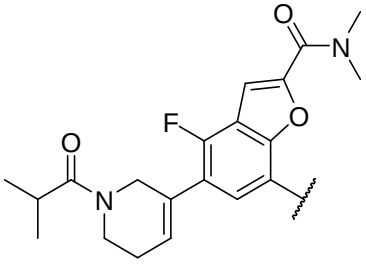
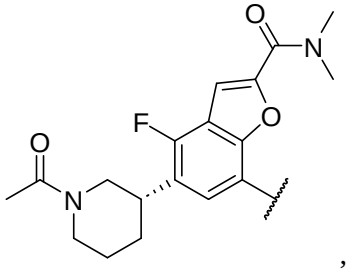
[00280] En algunas realizaciones, w es 0. En algunas realizaciones, w es 1. En algunas realizaciones, w es 2. En algunas realizaciones, w es 3. En algunas realizaciones, w es 4. En algunas realizaciones, w es 0 o 1. En algunas realizaciones, w es 1 o 2.

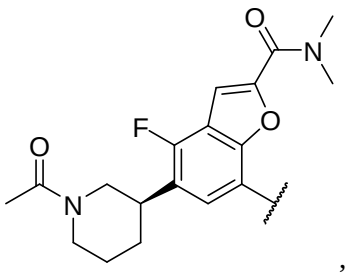
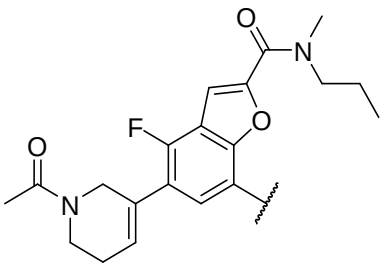
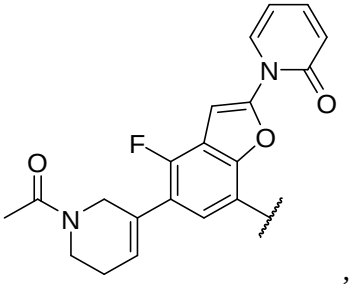
[00281] En algunas realizaciones, x es 0. En algunas realizaciones, x es 1. En algunas realizaciones, x es 2. En algunas realizaciones, x es 3. En algunas realizaciones, x es 4. En algunas realizaciones, x es 0 o 1. En algunas realizaciones, x es 1 o 2.

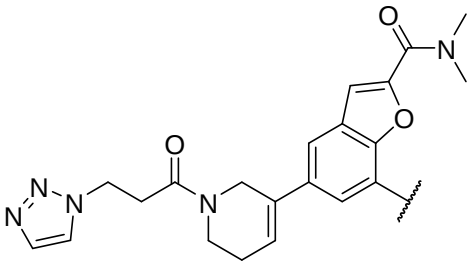
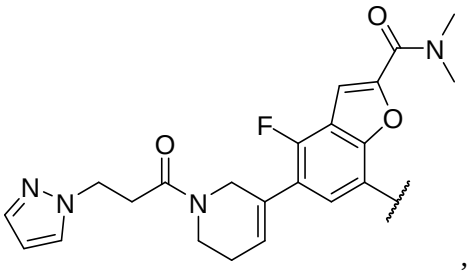
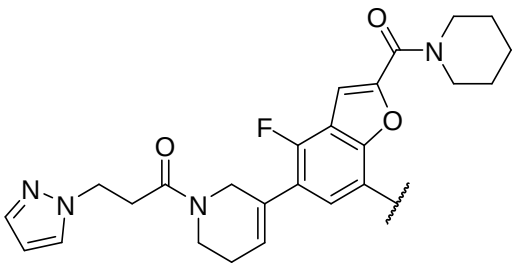
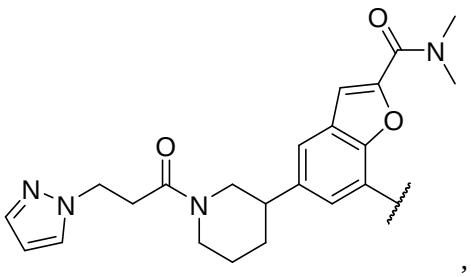
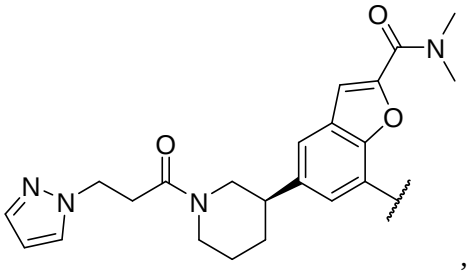
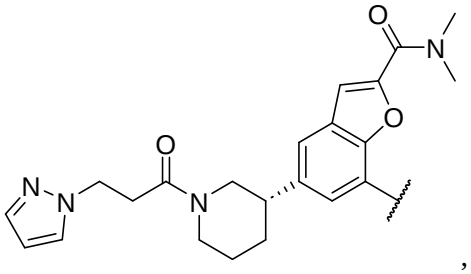
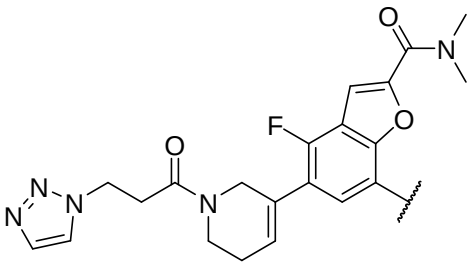
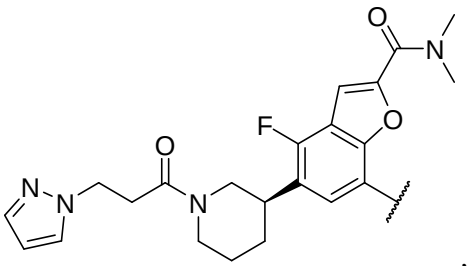
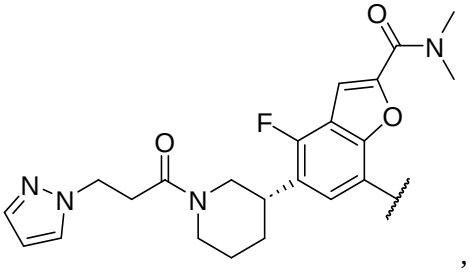
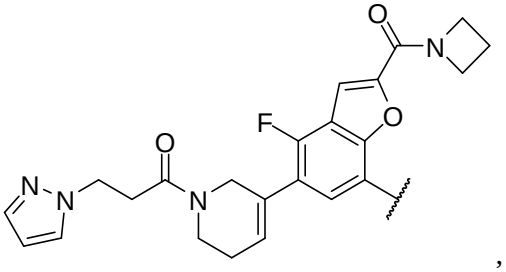
[00282] En algunas realizaciones, y es 0. En algunas realizaciones, y es 1. En algunas realizaciones, y es 2. En algunas realizaciones, y es 3. En algunas realizaciones, y es 4. En algunas realizaciones, y es 0 o 1. En algunas realizaciones, y es 1 o 2.

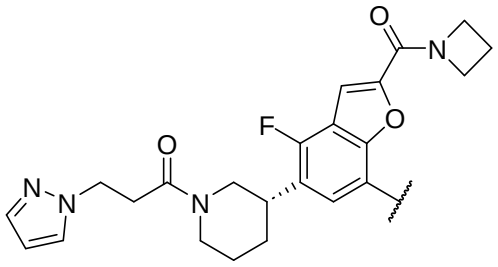
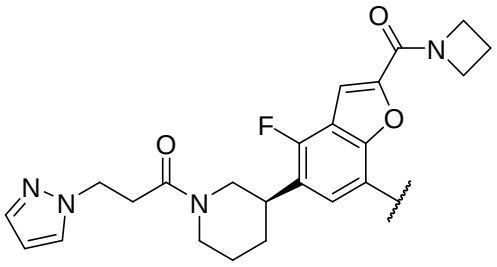
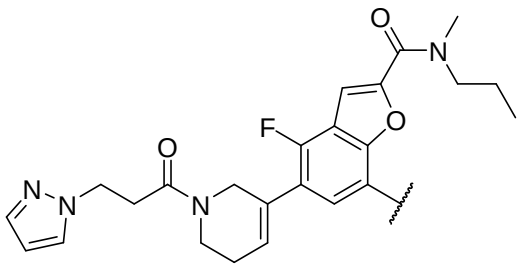
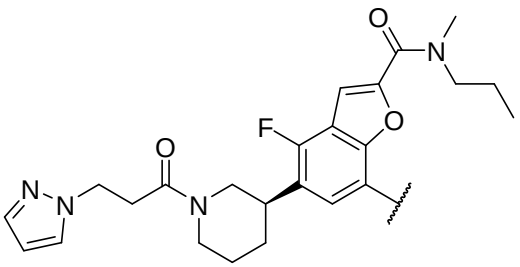
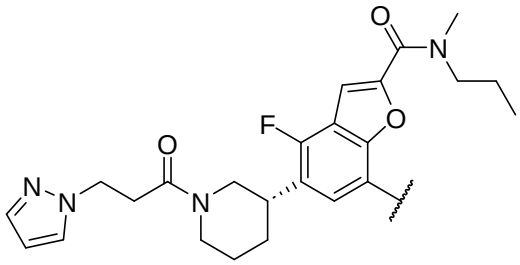
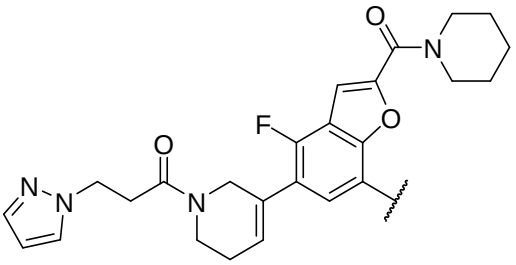
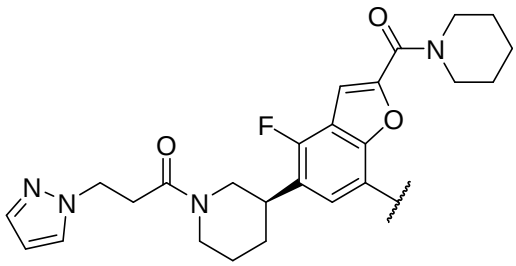
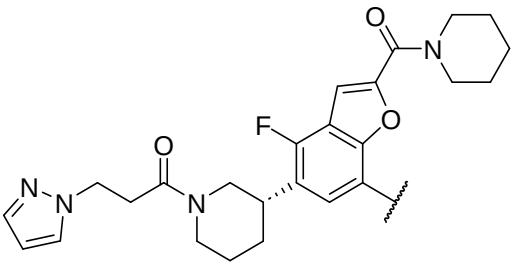
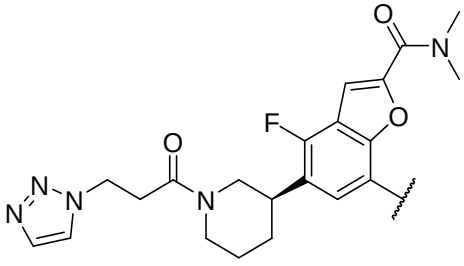
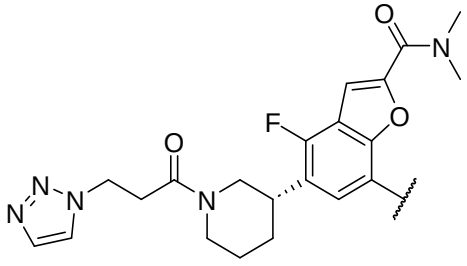
[00283] En alguna realización, w, x, e y son como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

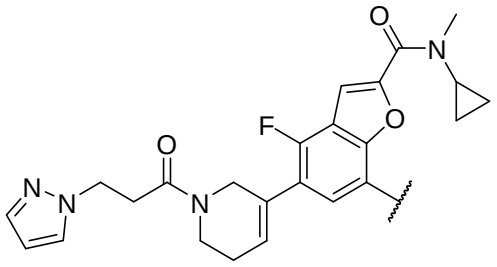
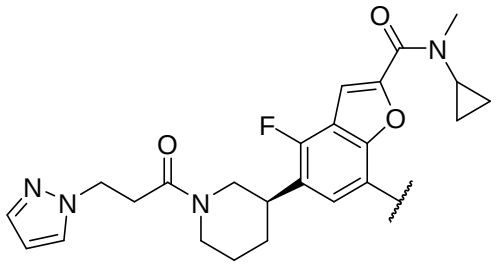
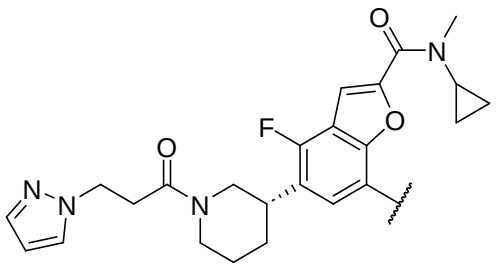
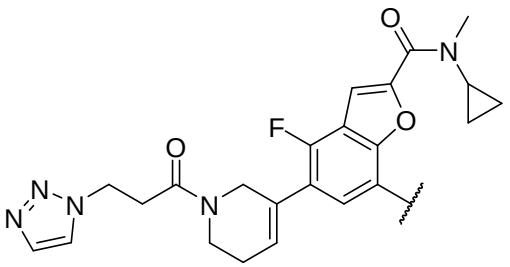
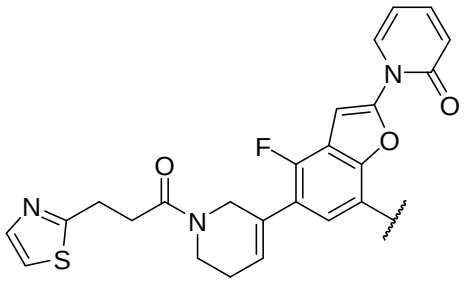
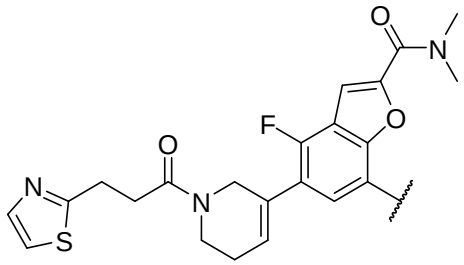
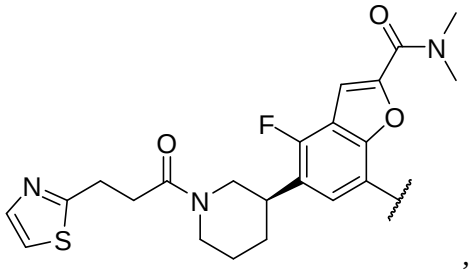
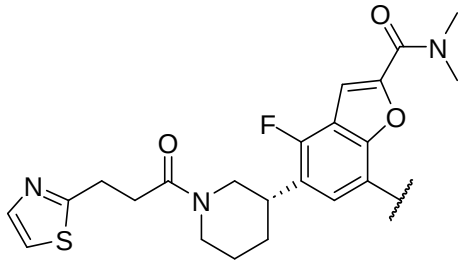
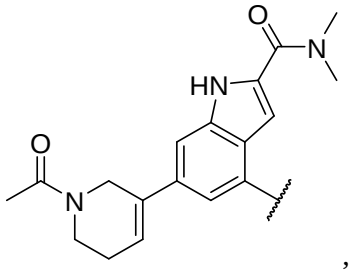
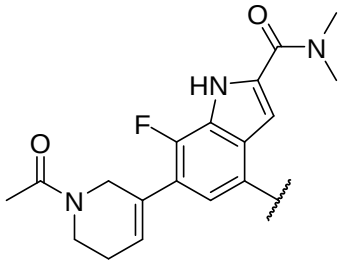
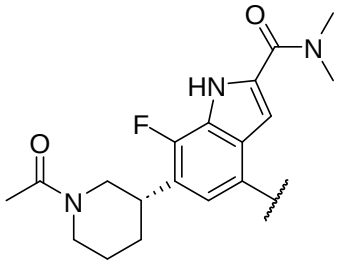
[00284] En algunas realizaciones, la SBM es  ,

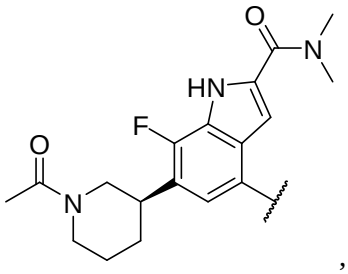
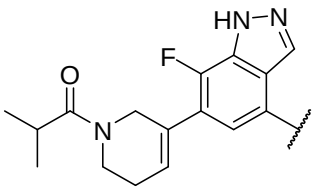
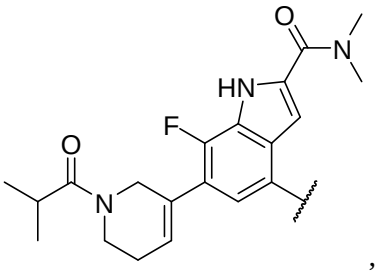
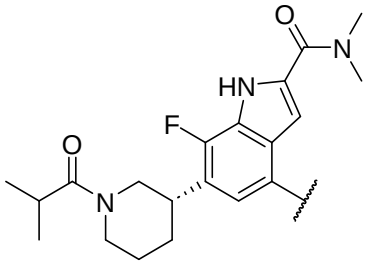
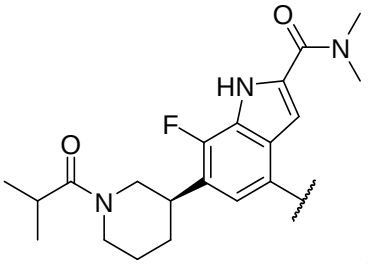
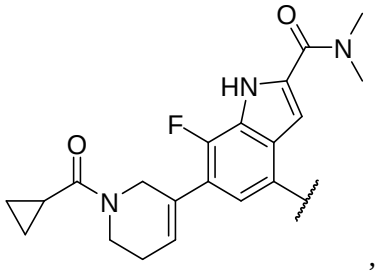
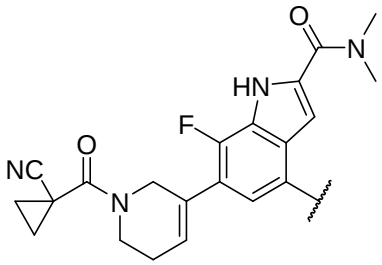
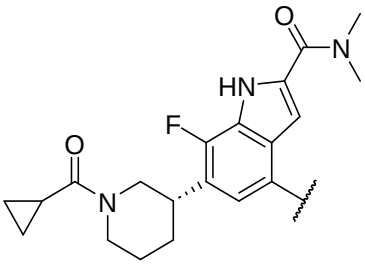
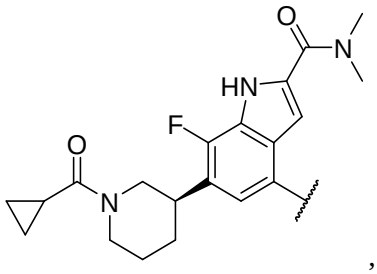
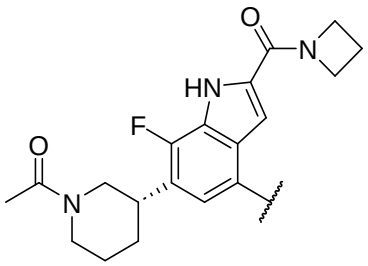
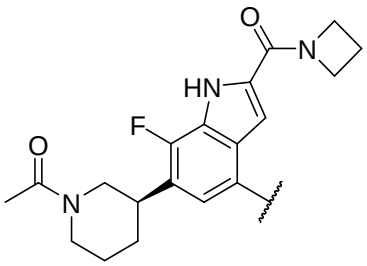
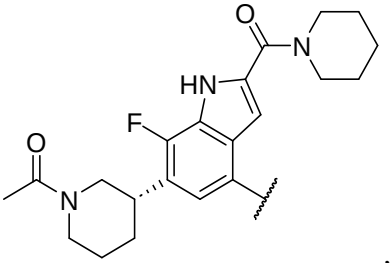
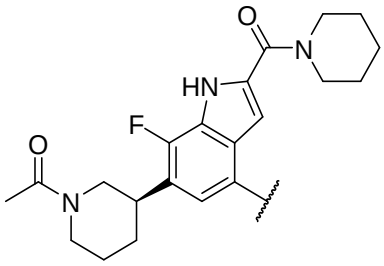
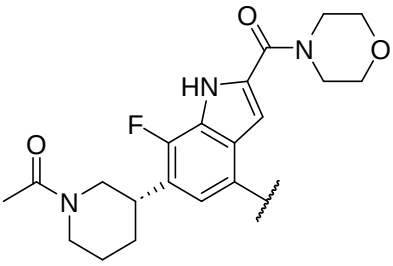
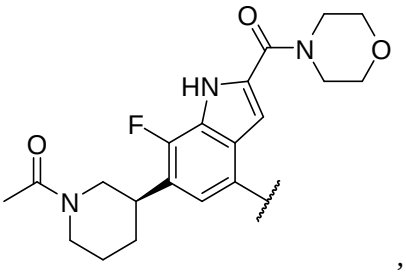
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

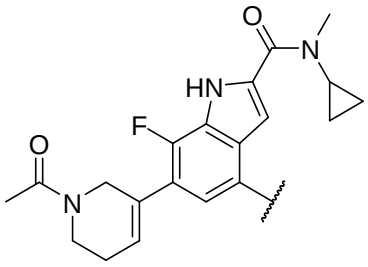
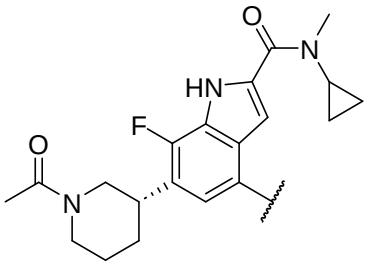
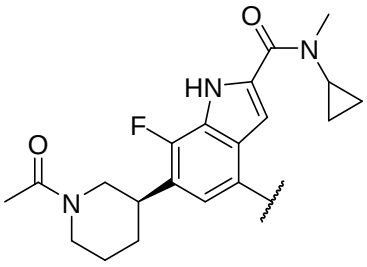
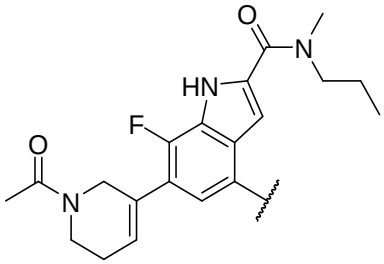
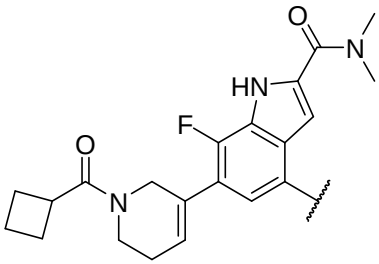
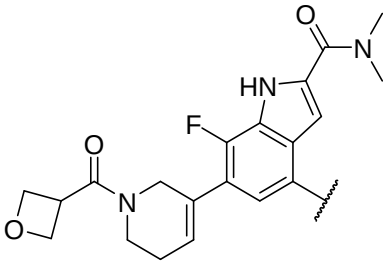
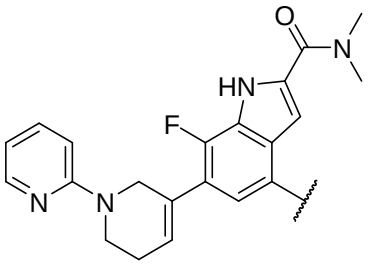
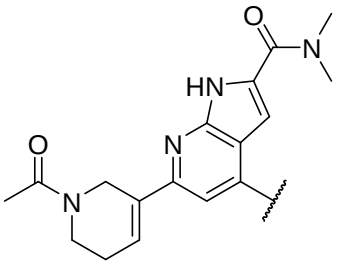
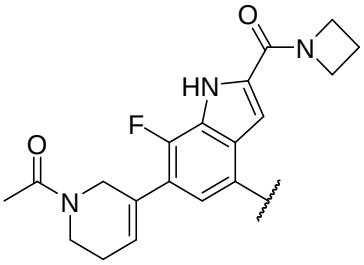
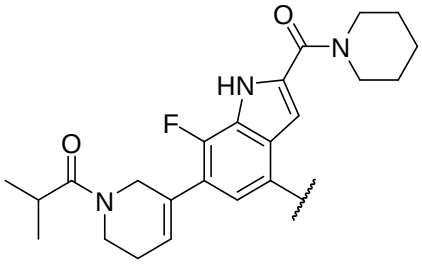
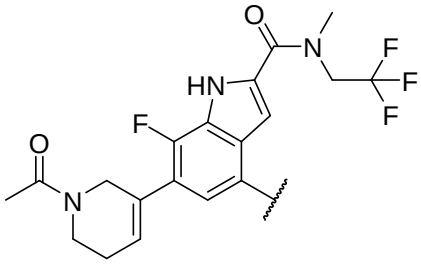
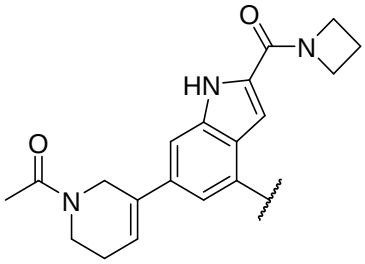
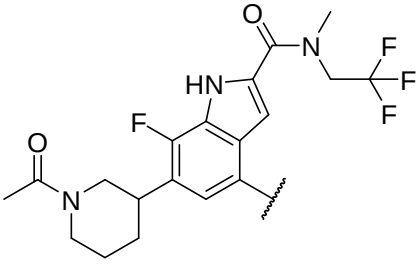
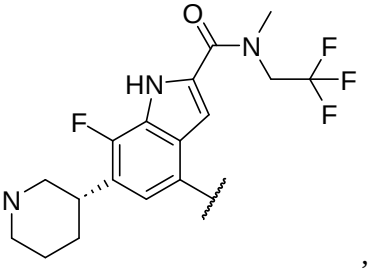

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

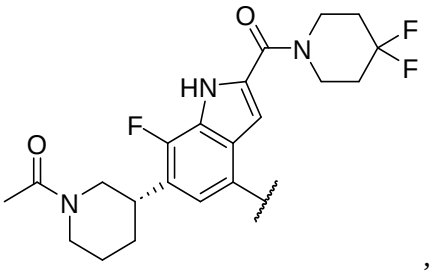
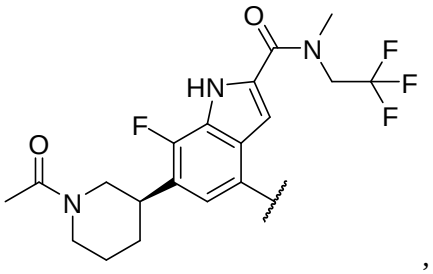
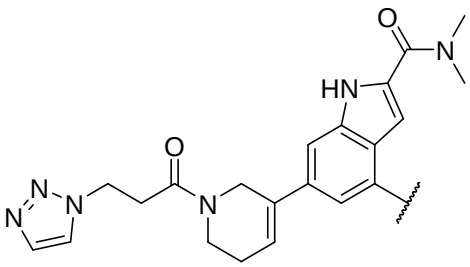
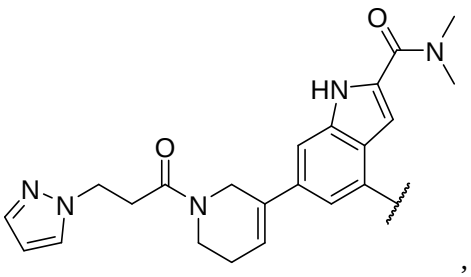
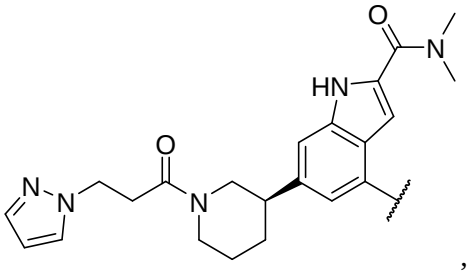
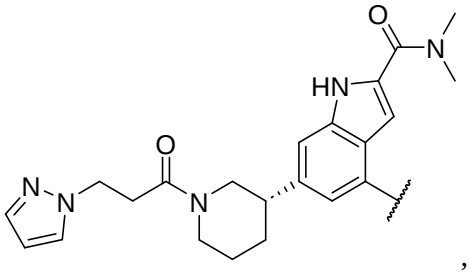
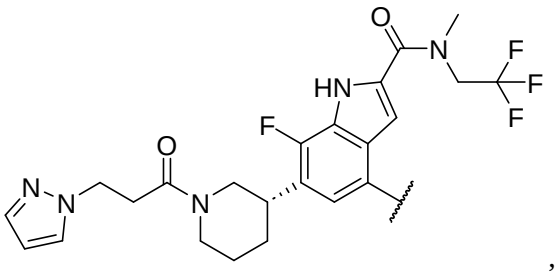
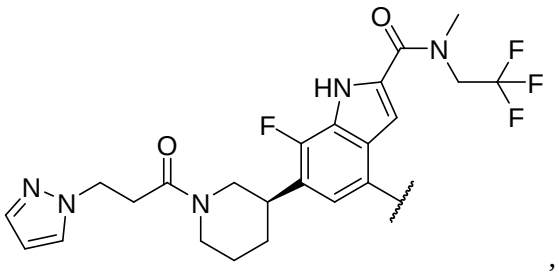
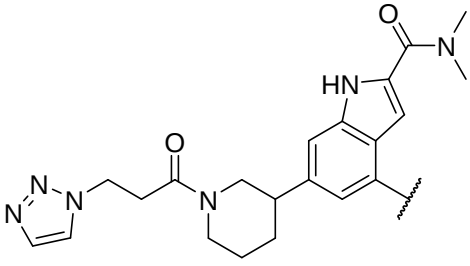
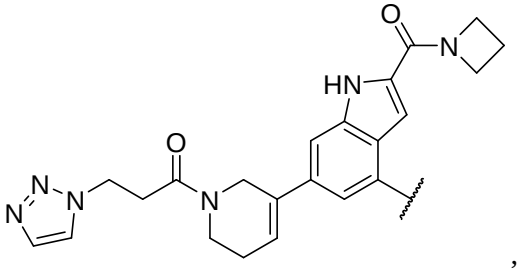
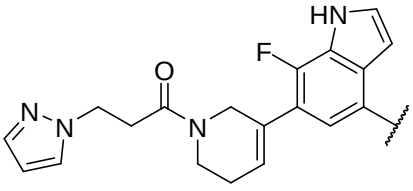
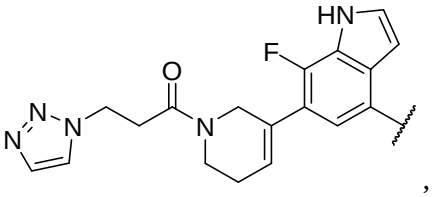

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

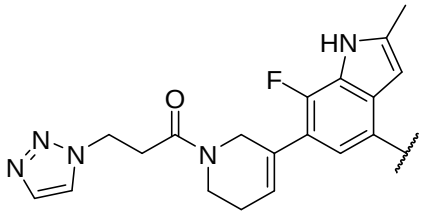
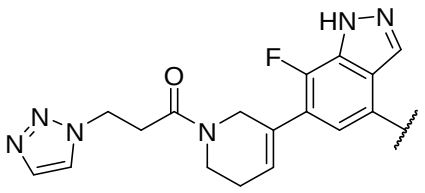
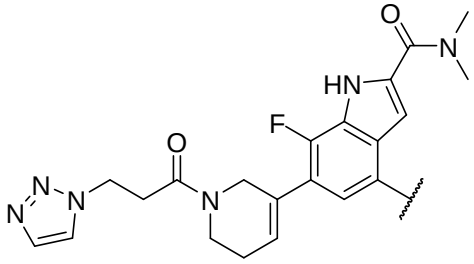
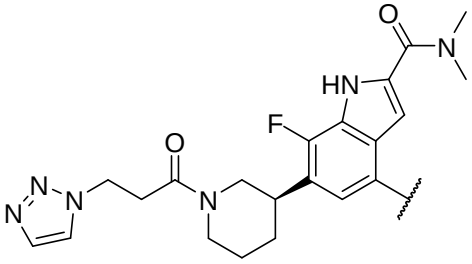
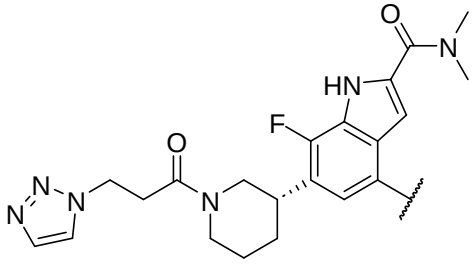
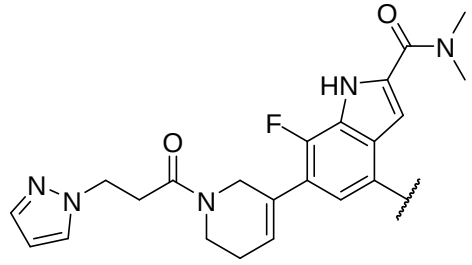
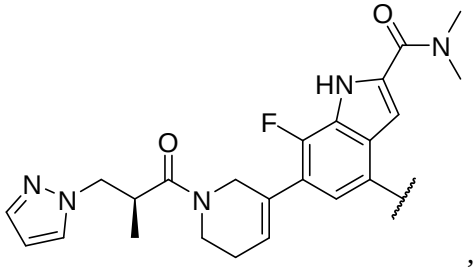
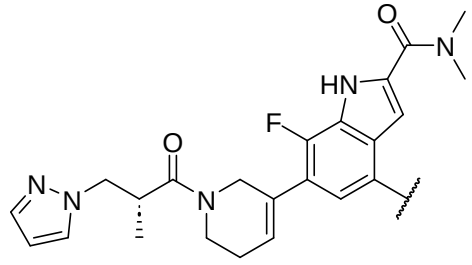
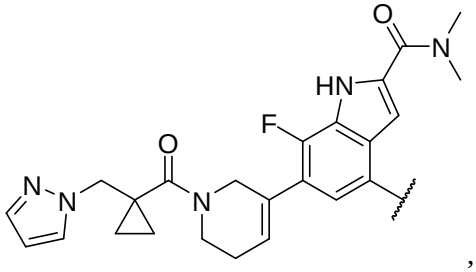
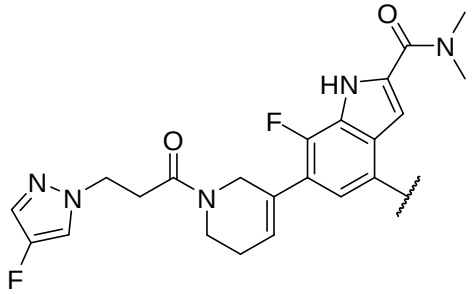
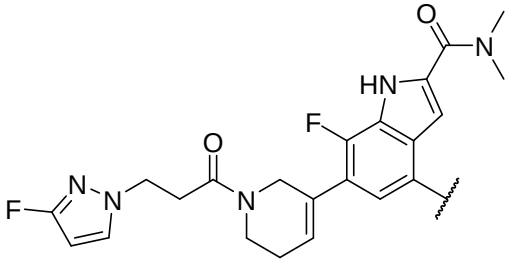
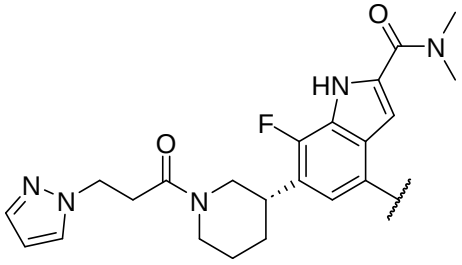
,

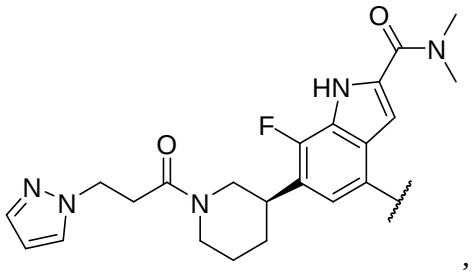
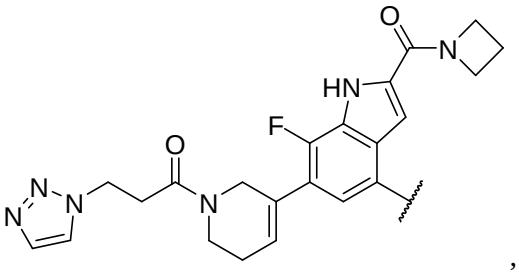
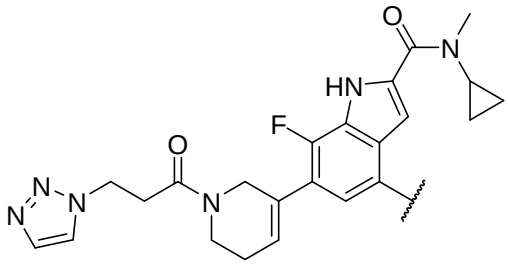
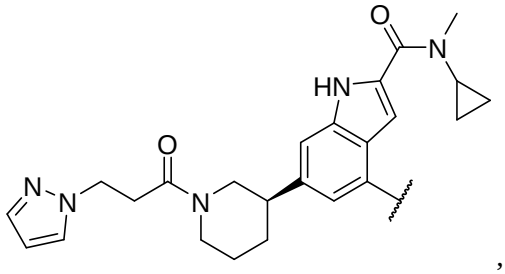
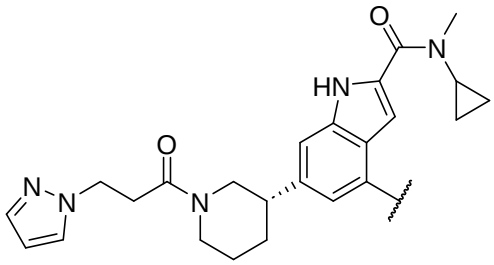
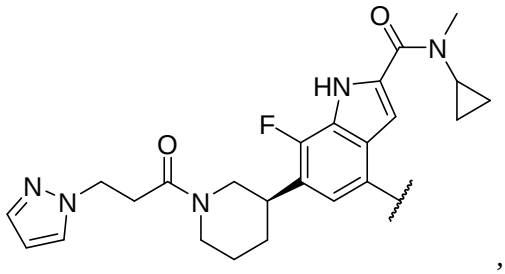
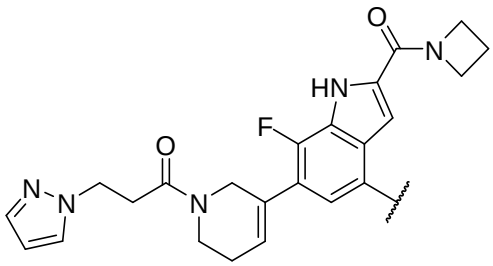
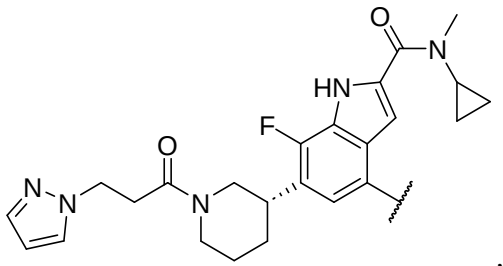
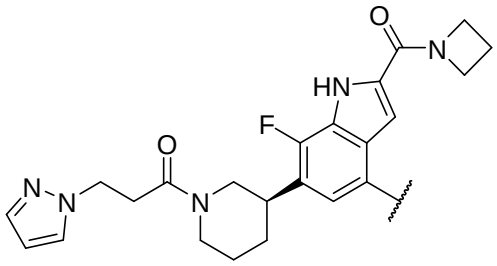
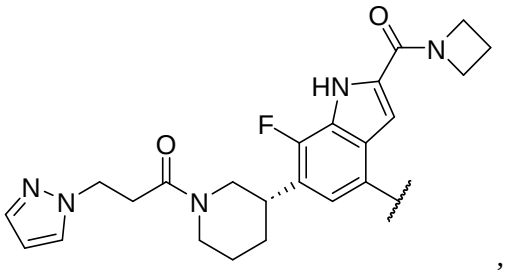
,

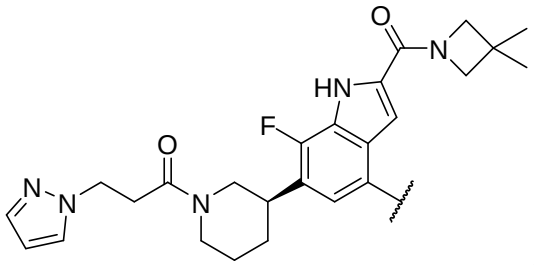
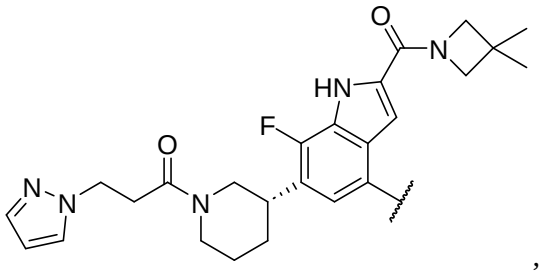
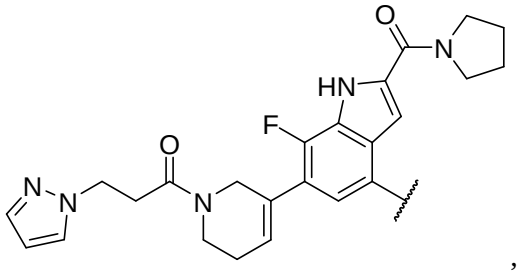
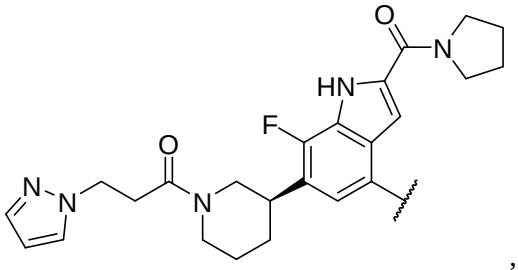
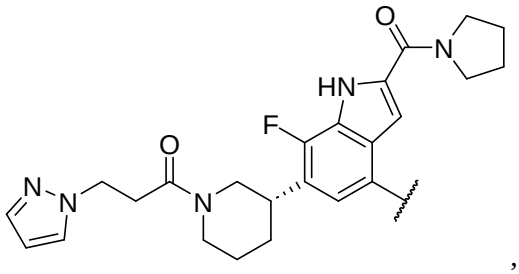
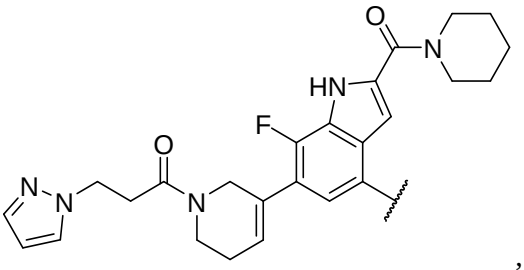
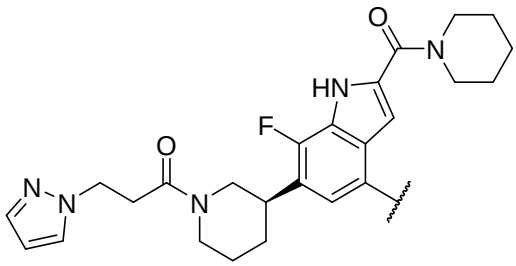
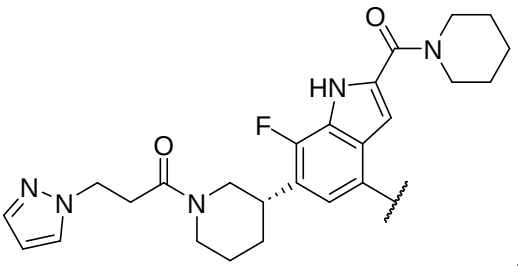
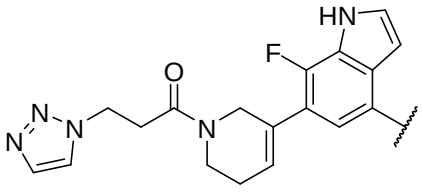
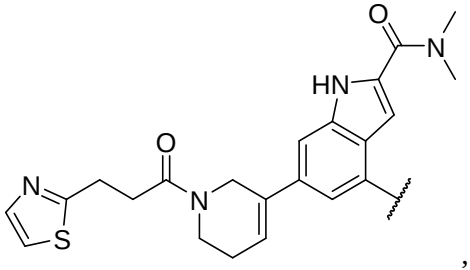
,

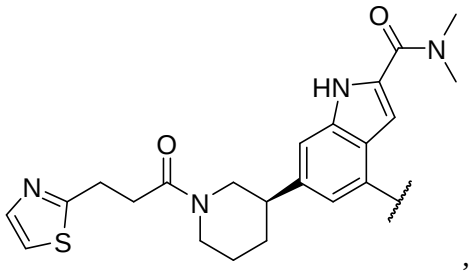
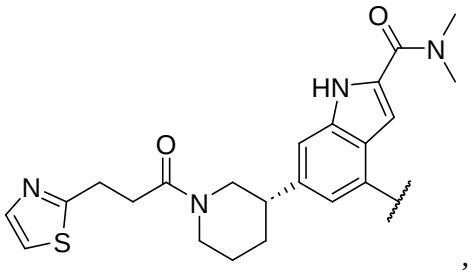
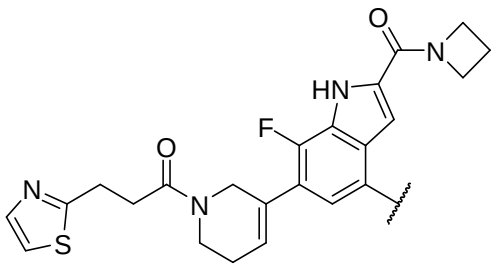
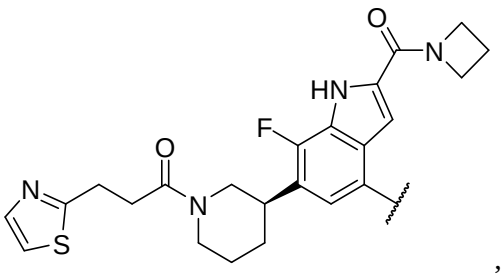
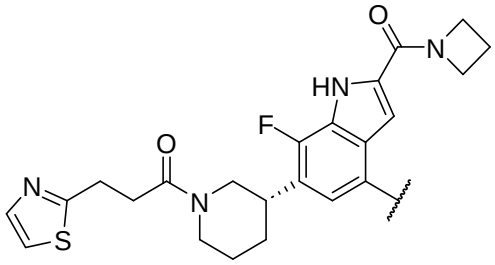
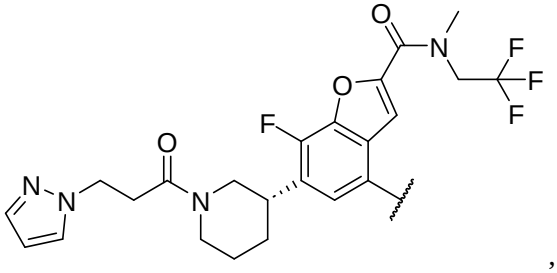
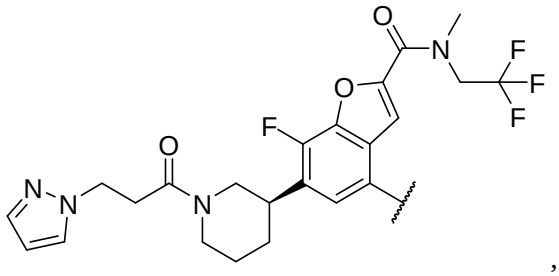
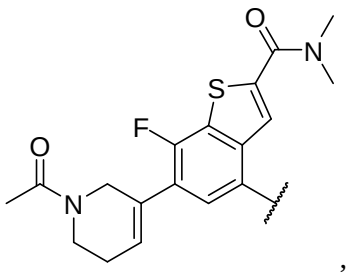
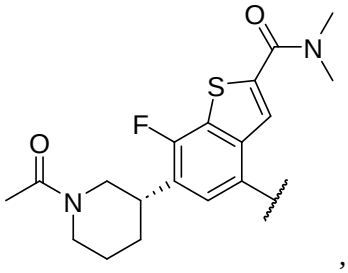
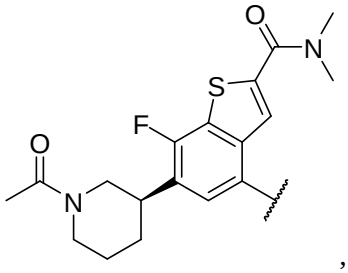
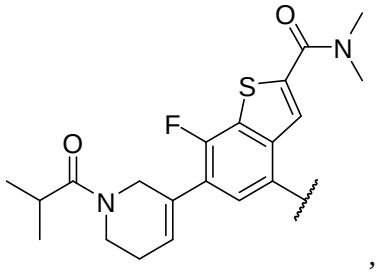

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

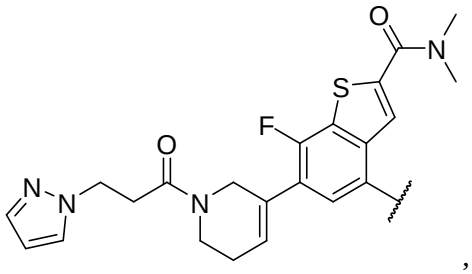
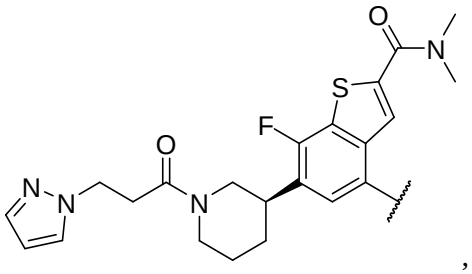
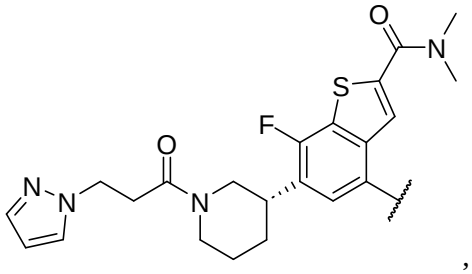
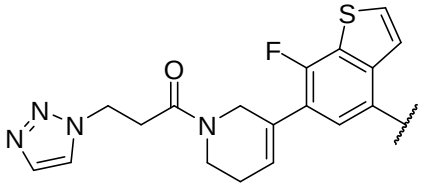
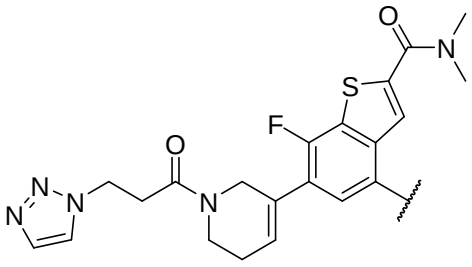
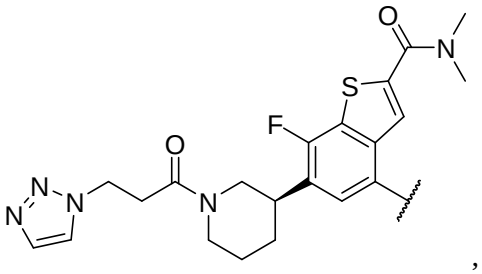
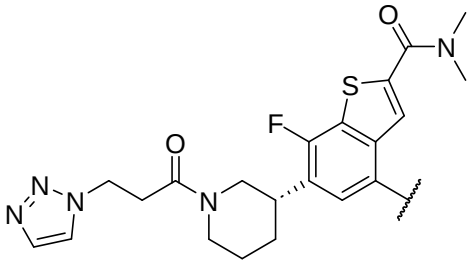
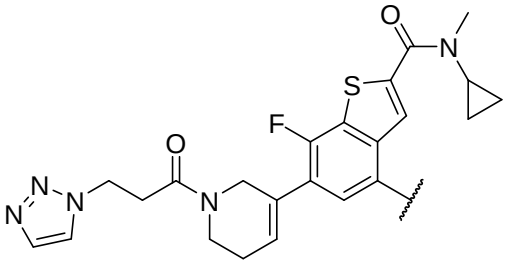
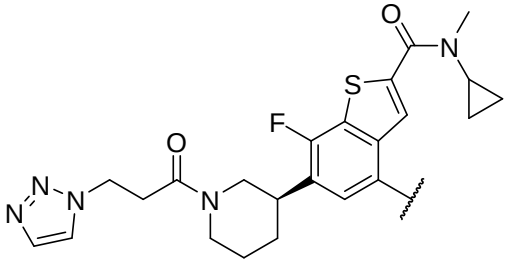
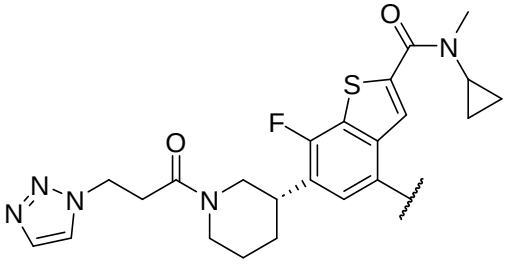

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

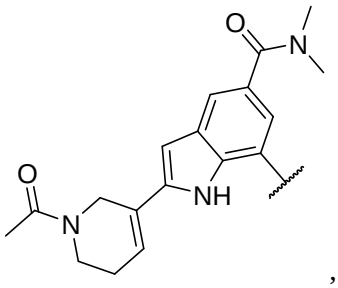
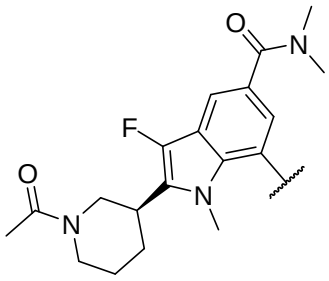
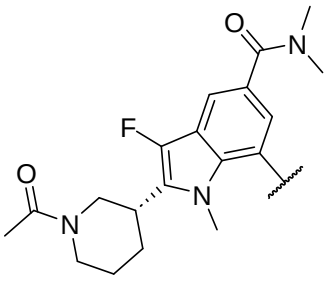
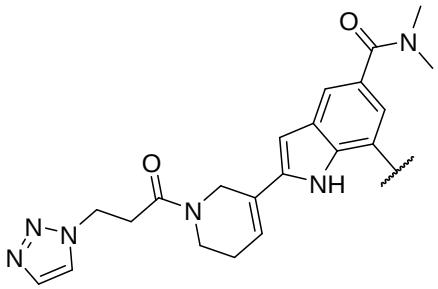
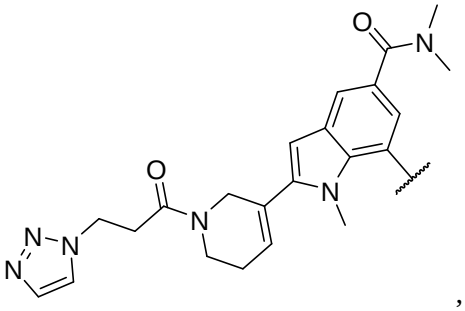
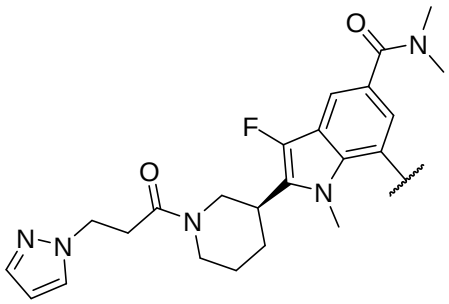
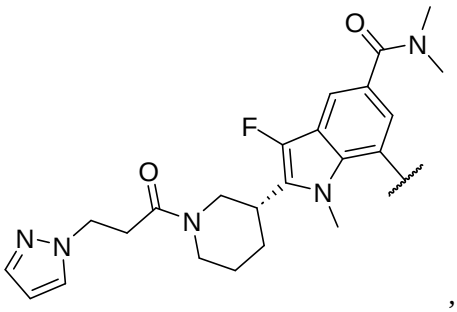
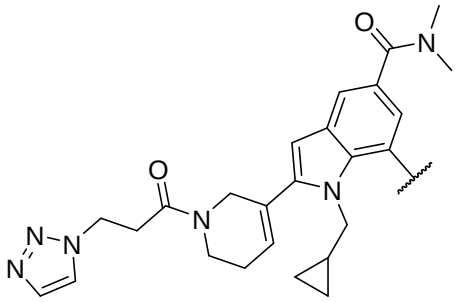
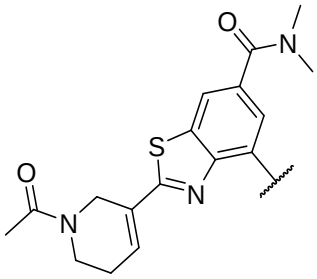
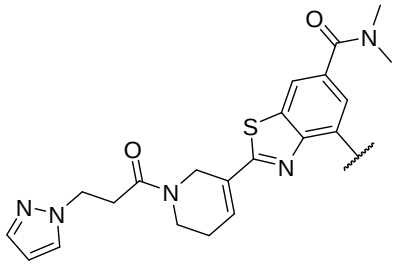
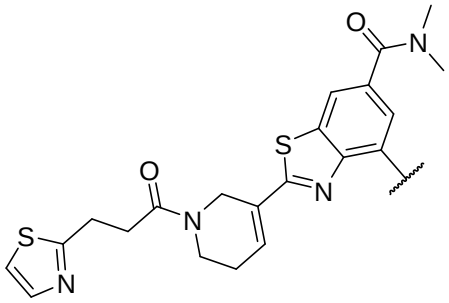

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

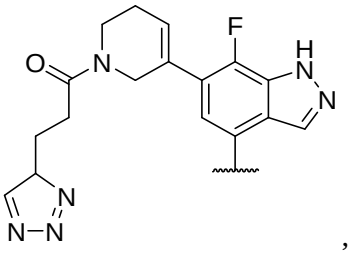
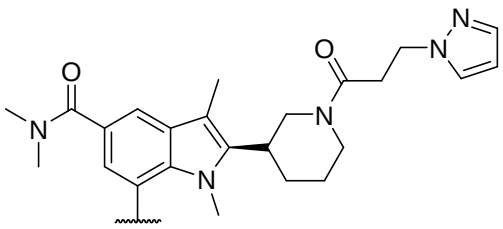
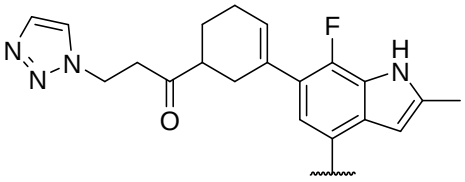
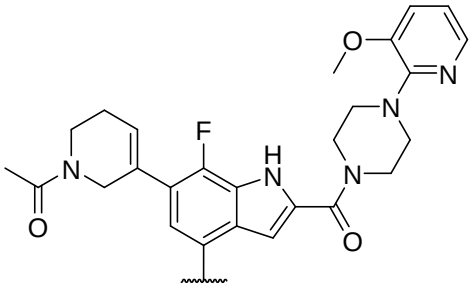

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

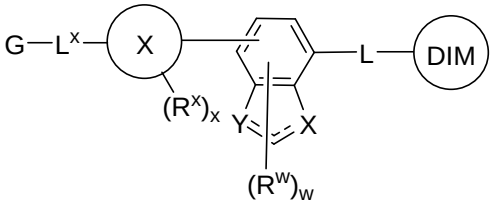

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

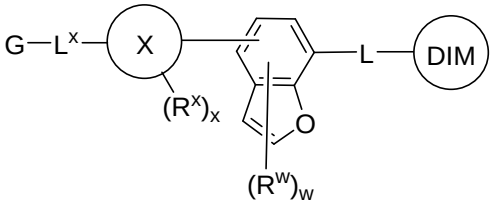
[00285] En algunas realizaciones, la SBM es  ,  ,  , o  .

[00286] En algunas realizaciones, el SBM es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

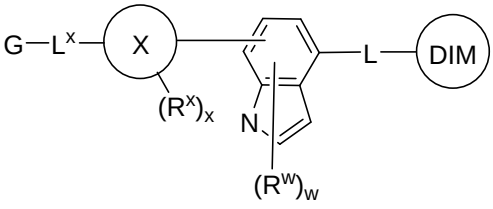
[00287] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



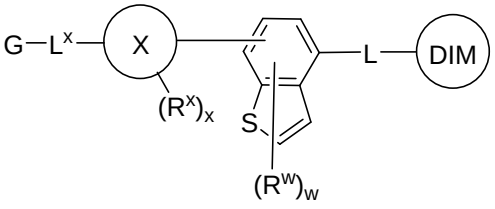
I-a-10



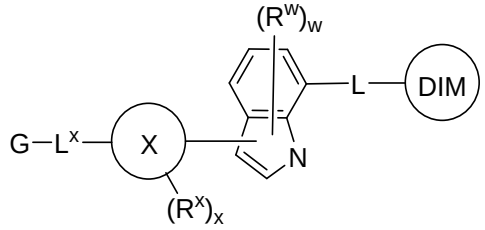
I-a-11



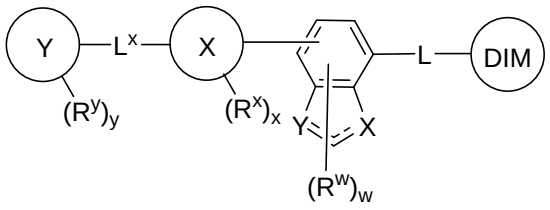
I-a-12



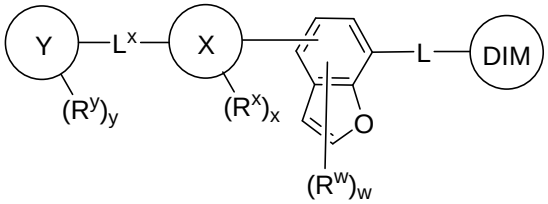
I-a-13



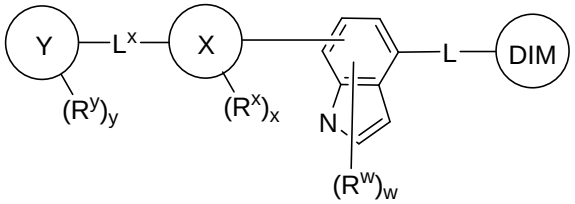
I-a-14



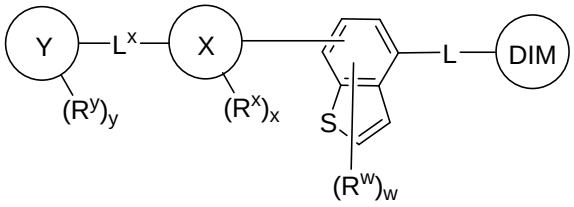
I-a-15



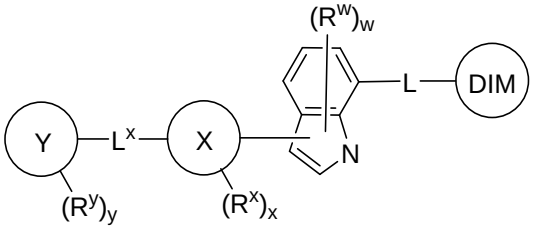
I-a-16



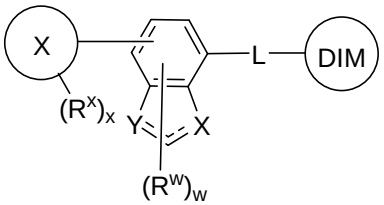
I-a-17



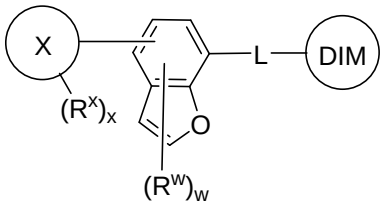
I-a-18



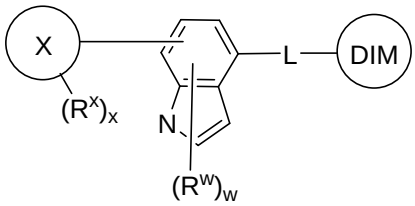
I-a-19



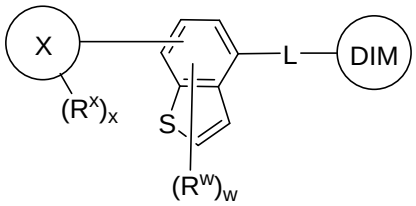
I-a-20



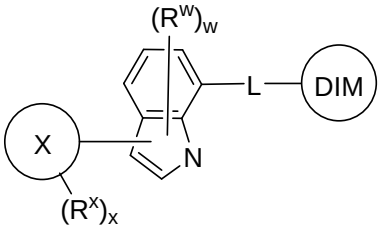
I-a-21



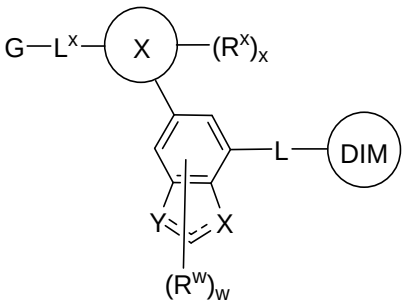
I-a-22



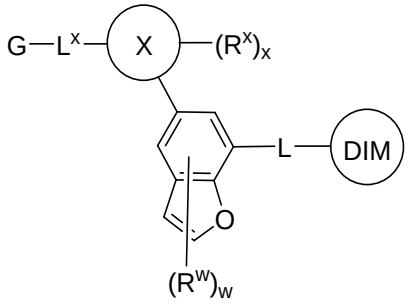
I-a-23



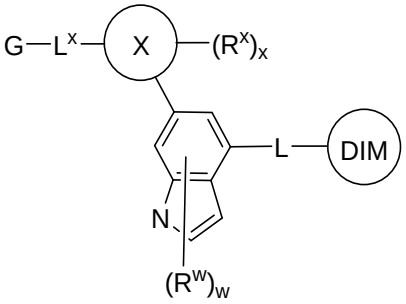
I-a-24



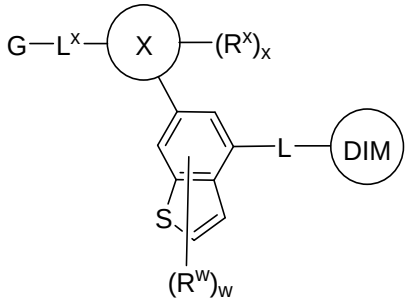
I-a-25



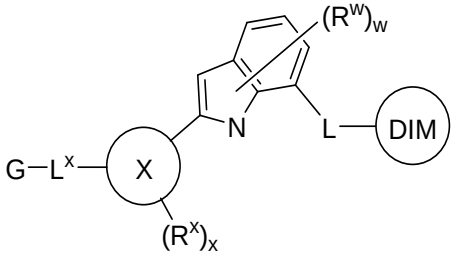
I-a-26



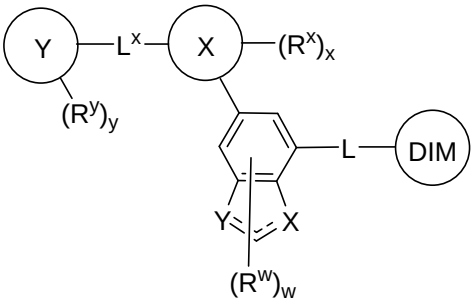
I-a-27



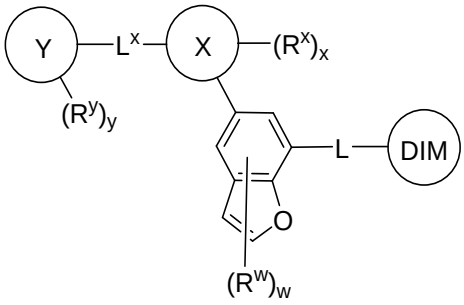
I-a-28



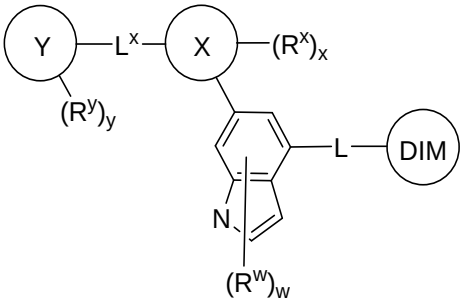
I-a-29



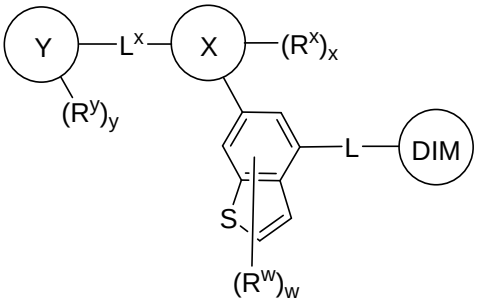
I-a-30



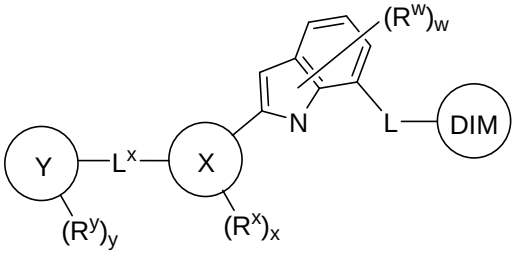
I-a-31



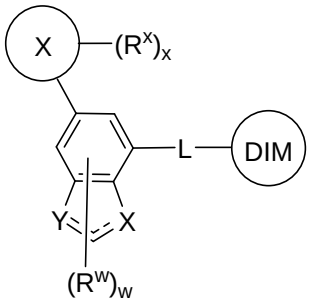
I-a-32



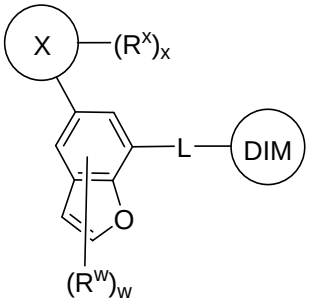
I-a-33



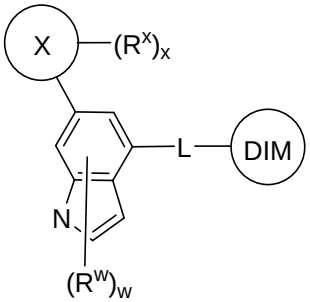
I-a-34



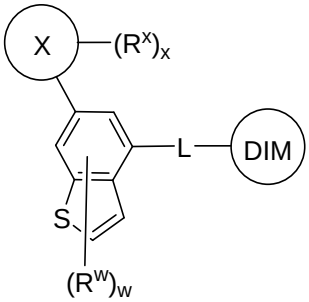
I-a-35



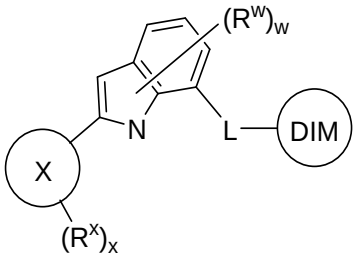
I-a-36



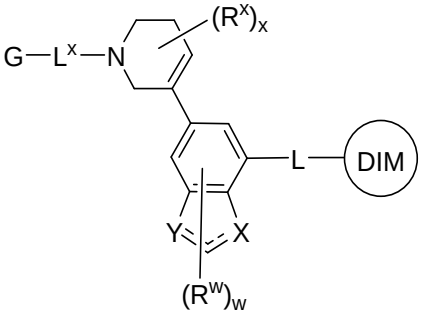
I-a-37



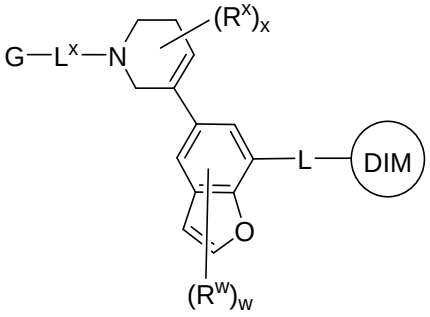
I-a-38



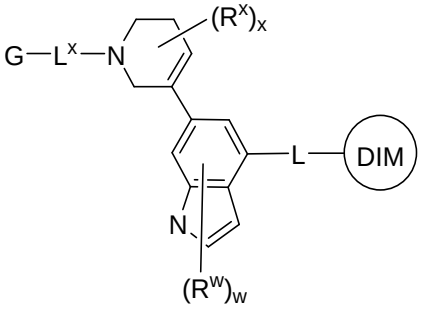
I-a-39



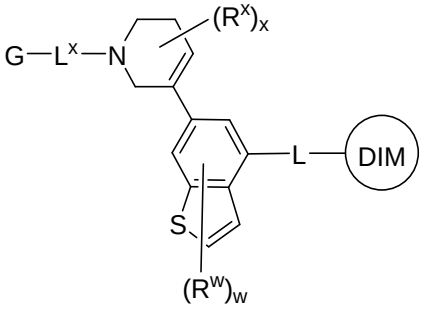
I-a-40



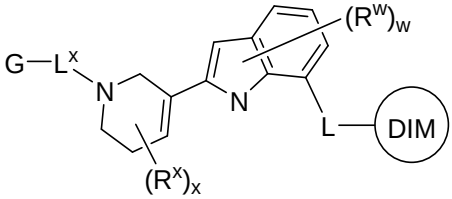
I-a-41



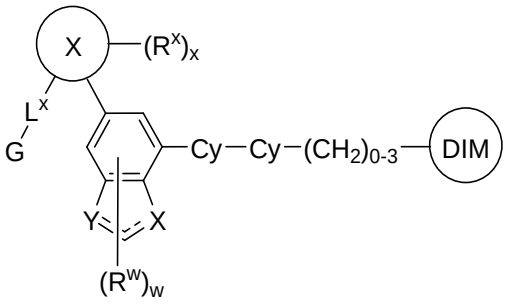
I-a-42



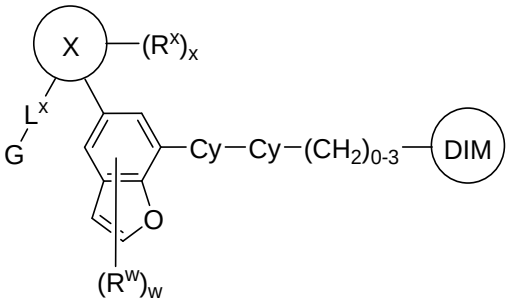
I-a-43



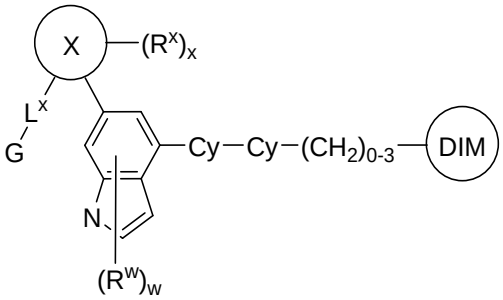
I-a-44



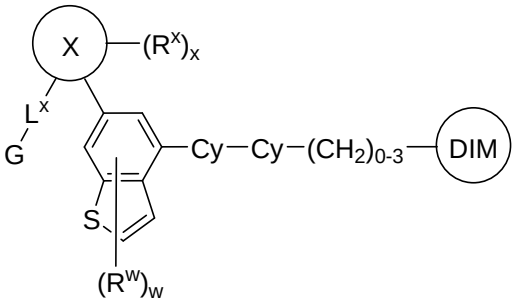
I-a-45



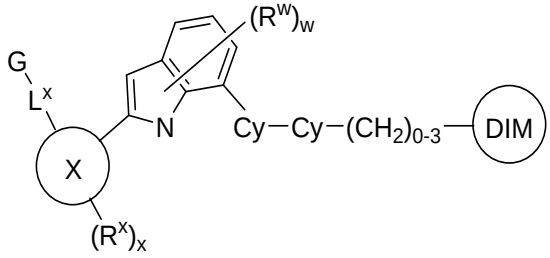
I-a-46



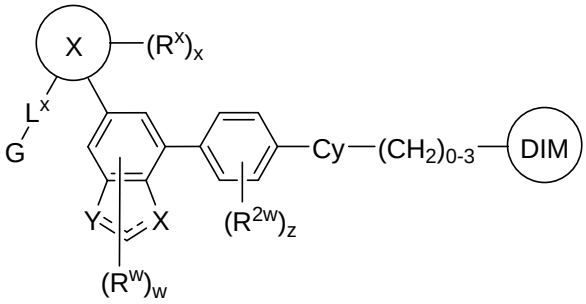
I-a-47



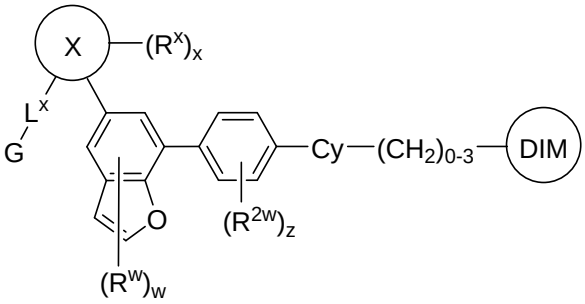
I-a-48



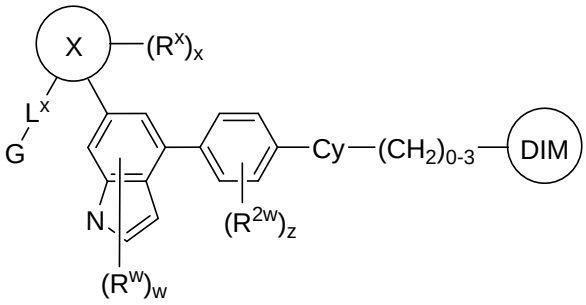
I-a-49



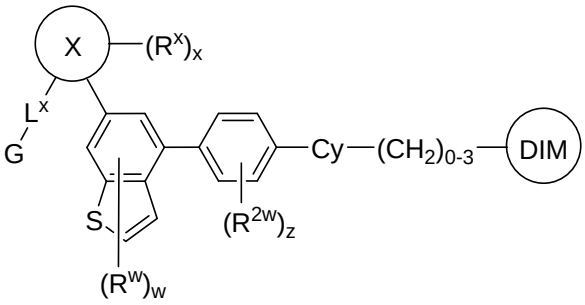
I-a-50



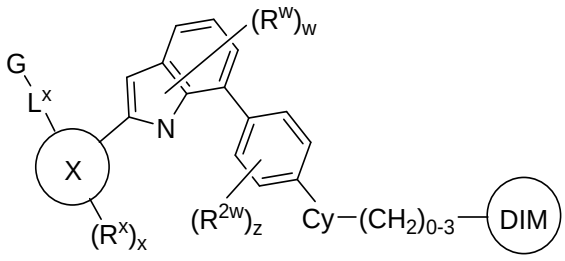
I-a-51



I-a-52



I-a-53



I-a-54

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es CH e Y es N-R^w, X es CH e Y es S, o X es O e Y es CH;

cada R^{2w} se selecciona independientemente entre hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, y -$NRS(O)_2R$; y

z es 0, 1, 2, 3, o 4;

en el que DIM, L, -Cy-, Anillo X, Anillo Y, R, R^w, R^x, R^y, L^x, w, x e y son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

[00288] En algunas realizaciones, X es CH e Y es N-R^w, X es CH e Y es S, o X es O e Y es CH.

[00289] En algunas realizaciones, X es CH e Y es N-R^w. En algunas realizaciones, X es CH e Y es NH. En algunas realizaciones, X es CH e Y es S. En algunas realizaciones, X es O e Y es CH.

[00290] En algunas realizaciones, X e Y son como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00291] Como se ha descrito anteriormente y se define en el presente documento, R^{2w} se selecciona entre hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, y -$NRS(O)_2R$.

[00292] En algunas realizaciones, R^{2w} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{2w} es R^A. En algunas realizaciones, R^{2w} es halógeno. En algunas realizaciones, R^{2w} es -CN. En algunas realizaciones, R^{2w} es -NO_2. En algunas realizaciones, R^{2w} es -OR. En algunas realizaciones, R^{2w} es -SR. En algunas realizaciones, R^{2w} es -NR_2. En algunas realizaciones, R^{2w} es -SiR_3. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -S(O)(NR)R. En algunas realizaciones, R^{2w} es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^{2w} es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^{2w} es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^{2w} es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$P(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -NRC(O)OR. En algunas realizaciones, R^{2w} es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NRC(O)N(R)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NRP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NRP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NRP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^{2w} es -$NRS(O)_2R$.

[00293] En algunas realizaciones, cada R^{2w} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halógeno, -O alquilo C_{1-6}, o -O haloalquilo C_{1-6}.

[00294] En algunas realizaciones, cada R^{2w} es independientemente fluoro, cloro, metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CMeF_2$, $-CF_3$, -OMe, -OEt, $-OCHF_2$, $-OCMeF_2$, o $-OCF_3$.

[00295] En algunas realizaciones, cada R^{2w} es fluoro. En algunas realizaciones, cada R^{2w} es cloro. En algunas realizaciones, cada R^{2w} es fluoro y cloro. En algunas realizaciones, cada R^{2w} es -OMe.

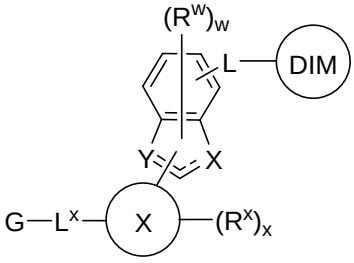
[00296] En algunas realizaciones, R^{2w} es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

[00297] Como se describe anteriormente y se define en el presente documento, z es 0, 1, 2, 3 o 4.

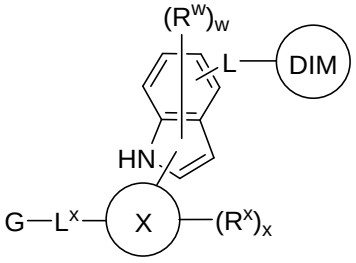
[00298] En algunas realizaciones, z es 0. En algunas realizaciones, z es 1. En algunas realizaciones, z es 2. En algunas realizaciones, z es 3. En algunas realizaciones, z es 4. En algunas realizaciones, z es 0 o 1. En algunas realizaciones, z es 1 o 2.

[00299] En alguna realización, z es como se representa en los compuestos de la **Tabla 1**, a continuación.

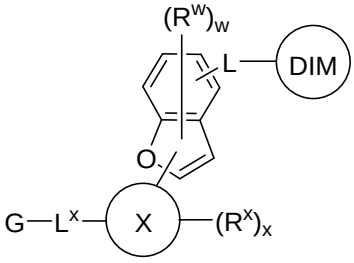
[00300] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-a** como cualquiera de las siguientes fórmulas:



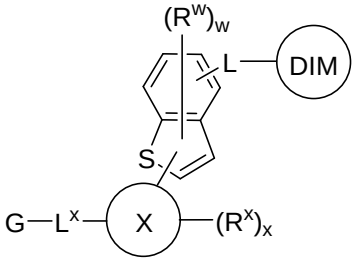
I-a-57



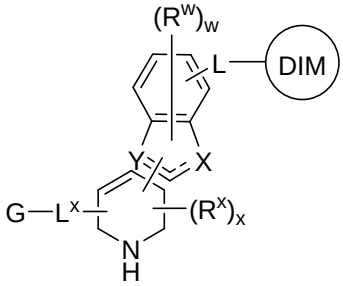
I-a-58



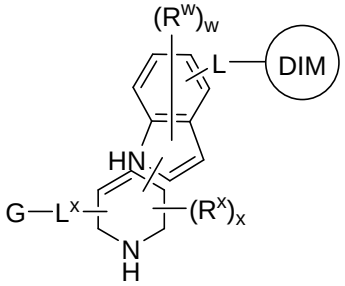
I-a-59



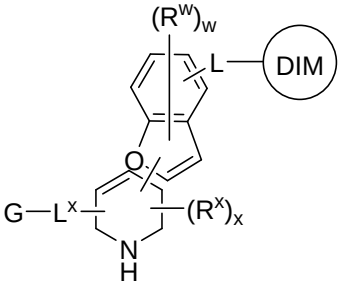
I-a-60



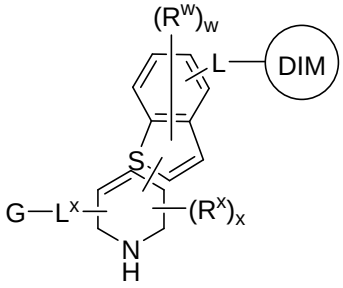
I-a-61



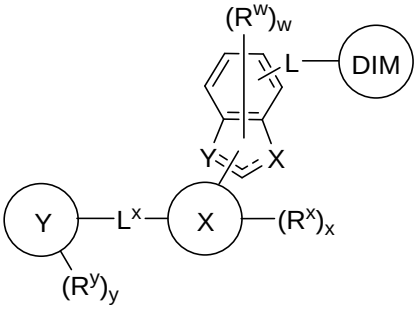
I-a-62



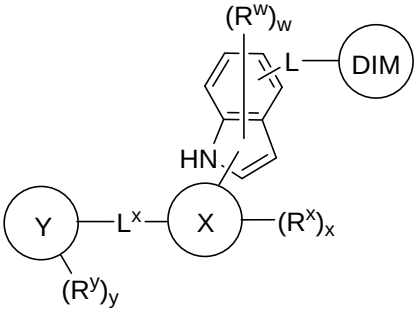
I-a-63



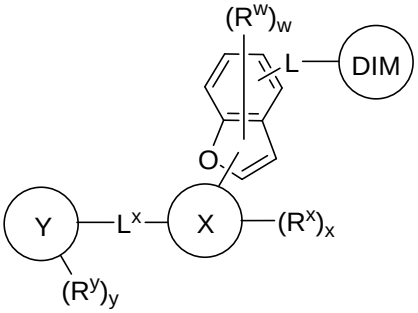
I-a-64



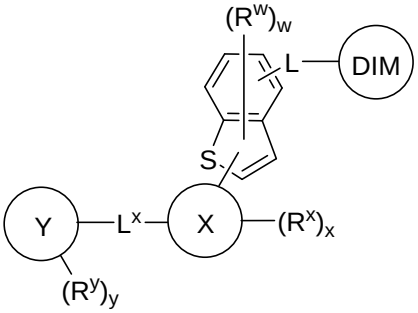
I-a-65



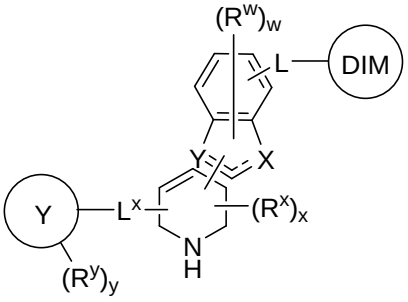
I-a-66



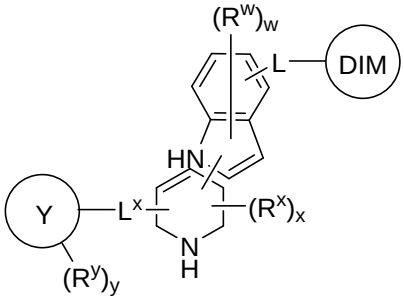
I-a-67



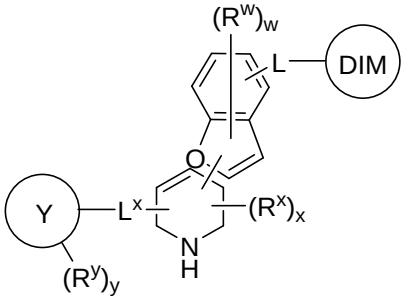
I-a-68



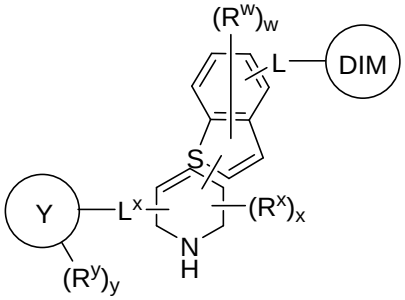
I-a-69



I-a-70



I-a-71

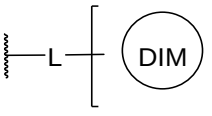
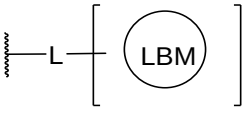


I-a-72

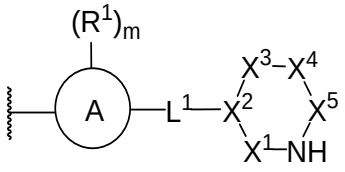
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada una de las variables son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento tanto individualmente como en combinación, y en el que:

cada uno de X e Y del Anillo W es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, C-H_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$.

Fracción de unión a ligasa (LBM)

[00301] En algunas realizaciones, el DIM es LBM. En algunas realizaciones, LBM es un ligando ligasa E3. En algunas realizaciones, LBM comprende medios para unir una ubiquitina ligasa E3. En algunas realizaciones, LBM comprende medios para unir una ubiquitina ligasa E3 de cereblón. Como se define en el presente documento y se describe a continuación, en el que una fórmula se representa utilizando corchetes, por ejemplo,  o  , L se acopla a un átomo modificable de carbono, oxígeno o nitrógeno dentro de DIM o LBM incluyendo la sustitución o reemplazo de un grupo definido en DIM o LBM.

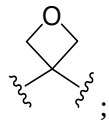
[00302] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es un compuesto de fórmula **I-aa**:



I-aa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X^1 y X^5 son independientemente un enlace covalente, -CR_2-, -SO_2-, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -

$P(O)N(R)_2$-, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

X^2 es N, C-R^B, Si-R^B, o P=O;

X^3 y X^4 son independientemente un enlace covalente, -CR_2-, -CF_2-, -O-, -S-, o X^3-X^4 es -CR=CR-;

cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$, -$N(R)S(O)_2R$;

cada R^B es independientemente, hidrógeno, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2R$, –NR_2, –$P(O)(OR)_2$, –$P(O)(NR_2)OR$, –$P(O)(NR_2)_2$, –$Si(OH)_2R$, –$Si(OH)R_2$, –SiR_3, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CF_2-, -NR-, -O-, -S-, o -$S(O)_2$;

El anillo A es fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

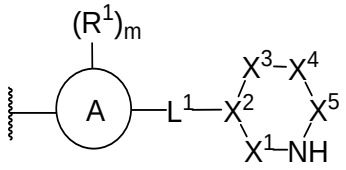
cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes o R^B y un grupo R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

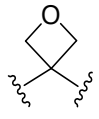
m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

[00303] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es de fórmula **I-aa':**



I-aa'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X^1 y X^5 son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, -P(O)$N(R)_2$-, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

X^2 es N, C-R^B, Si-R^B, o P=O;

X^3 y X^4 son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -O-, -S-, o

X^3-X^4 es -CR=CR-;

cada R^1 es independientemente -H, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -OP(O)(OR)(NR_2), $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, -N(R)P(O)(OR)(NR_2), $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$; o:

dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^B es independientemente, hidrógeno, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, $–SiR_3$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -NR-, -O-, -S-, o $-S(O)_2$;

El anillo A es fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

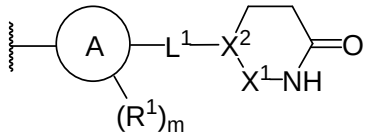
cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes o R^B y un grupo R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico

con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico de 3-11 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00304] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es un compuesto de fórmula **I-aa-1**:



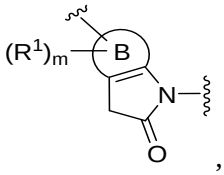
I-aa-1

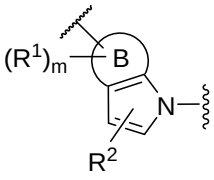
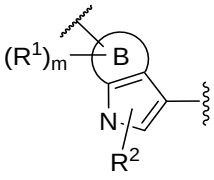
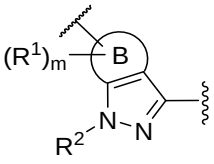
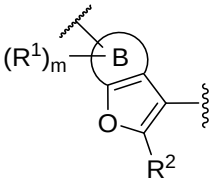
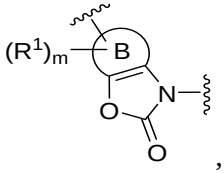
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

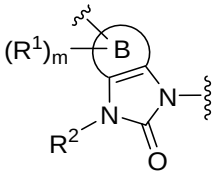
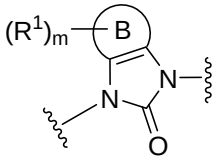
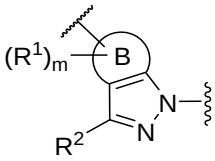
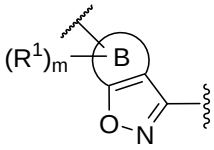
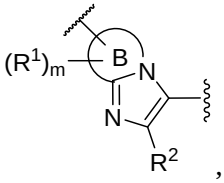
X^1 es una fracción bivalente seleccionada entre $-CH_2-$ o -C(O)-;

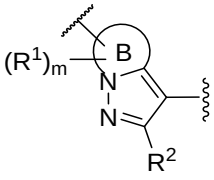
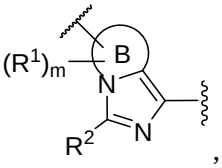
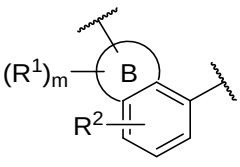
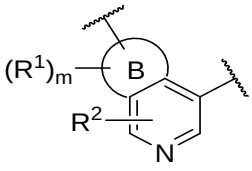
X^2 es N o CH;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -NR-, -O-, -S-, o $-S(O)_2$;

El Anillo A es un anillo seleccionado entre fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  ;

el Anillo B es un anillo condensado seleccionado de benzo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -

S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -C(O)N(R)OR, -CR_2N(R)C(O)R, -CR_2N(R)C(O)NR_2, -CFR_2, -CF_2R, -CF_3, -CR_2(OR), -CR_2(NR_2), -OC(O)R, -OC(O)NR_2, -OP(O)R_2, -OP(O)$(OR)_2$, -OP(O)(OR)NR_2, -OP(O)$(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR_2, -N(R)S$(O)_2$R, -N(R)P(O)R_2, -N(R)P(O)$(OR)_2$, -N(R)P(O)(OR)NR_2, -N(R)P(O)$(NR_2)_2$, o -N(R)S$(O)_2$R;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O cicloalquilo C_{3-6} o -O haloalquilo C_{1-6};

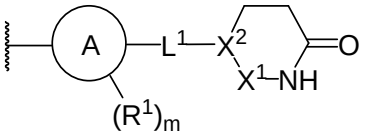
cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se unen opcionalmente con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno al que están acoplados los dos grupos R, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00305] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es de fórmula **I-aa-1'**:



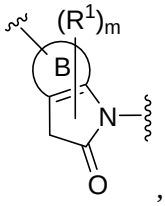
I-aa-1'

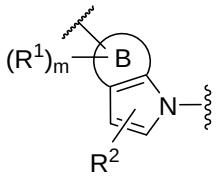
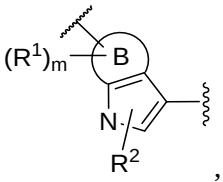
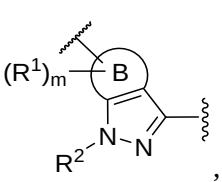
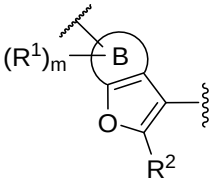
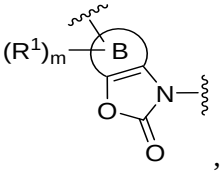
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

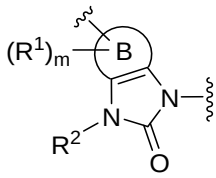
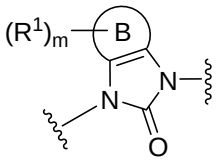
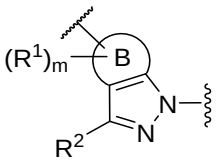
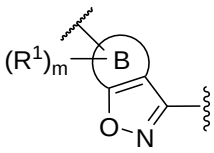
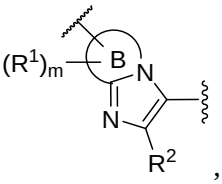
X^1 es una fracción bivalente seleccionada entre -CH_2- o -C(O)-;

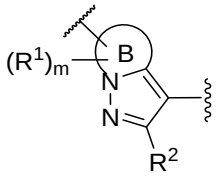
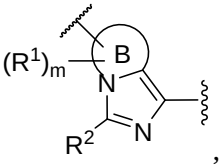
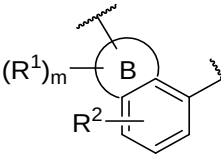
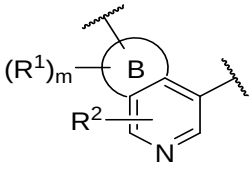
X^2 es N o CH;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CF_2-, -NR-, -O-, -S-, o -S$(O)_2$;

El Anillo A es un anillo seleccionado de fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  ;

El Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo, un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-CR_2N(R)C(O)R$, $-CR_2N(R)C(O)NR_2$, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)P(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$; o:

dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O cicloalquilo

C_{3-6}, o -O haloalquilo C_{1-6}; o:

un R^2 y un R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

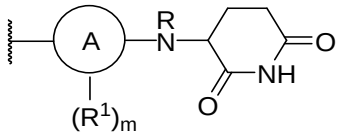
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se unen opcionalmente con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno al que están acoplados los dos grupos R, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

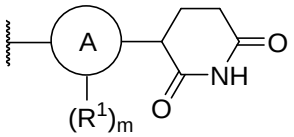
m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00306] Para las fórmulas **I-aa-1** e **I-aa-1'**, se apreciará que una aparición de R^2 reduce en 1 las apariciones disponibles de m.

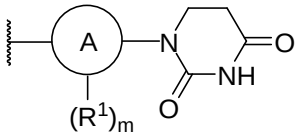
[00307] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa-1** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-aa-2



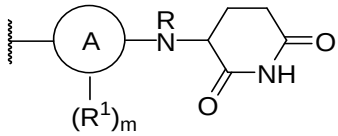
I-aa-3



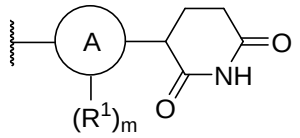
I-aa-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

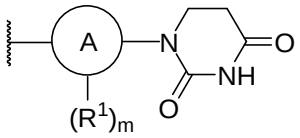
[00308] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa' o I-aa-1'** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-aa-2'



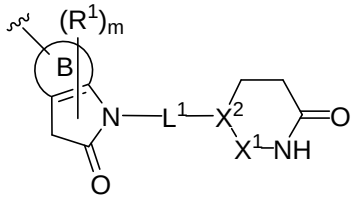
I-aa-3'



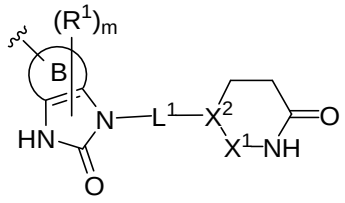
I-aa-4'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^1, m, Anillo A, y R es como se define anteriormente en **I-aa'** o **I-aa-1'** y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

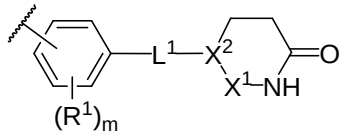
[00309] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa' o I-aa-1'** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



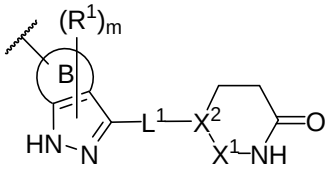
I-aa-5'

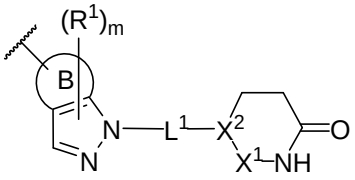


I-aa-6'



I-aa-7'

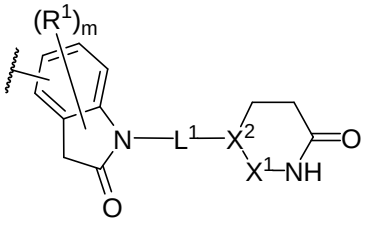


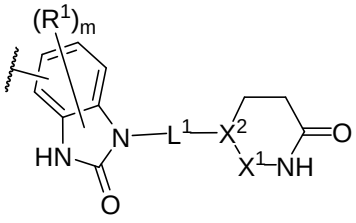


I-aa-8' **I-aa-9'**

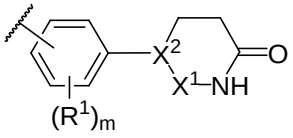
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada L^1, R^1, m, X^1, X^2 y Anillo B es como se define anteriormente en **I-aa'** o **I-aa-1'** y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

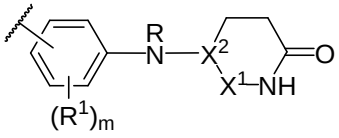
[00310] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa' o I-aa-1'** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



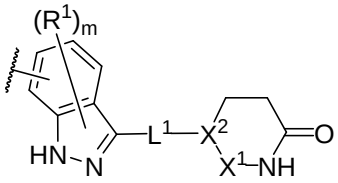


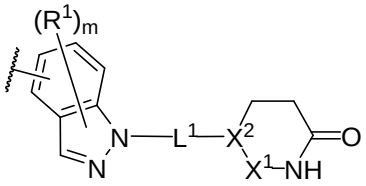
I-aa-5a' **I-aa-6a'**





I-aa-7a' **I-aa-7b'**

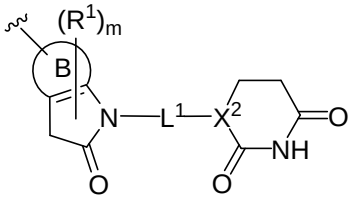




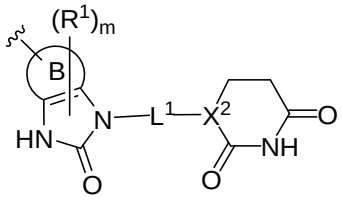
I-aa-8a' **I-aa-9a'**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada L^1, R^1, m, X^1, y X^2 es como se define anteriormente en **I-aa'** o **I-aa-1'** y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

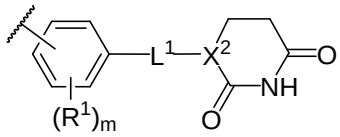
[00311] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa' o I-aa-1'** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



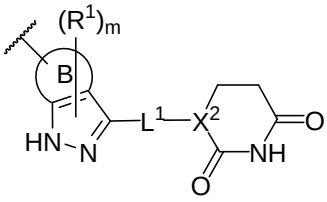
I-aa-10'



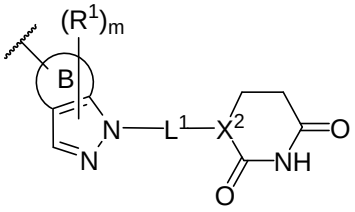
I-aa-11'



I-aa-12'



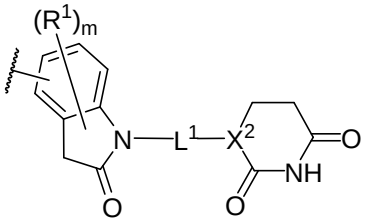
I-aa-13'



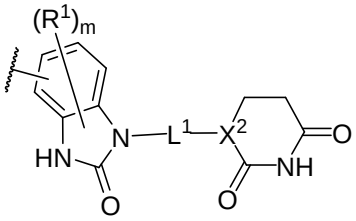
I-aa-14'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

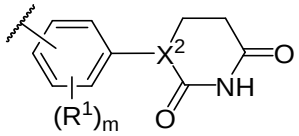
[00312] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa' o I-aa-1'** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



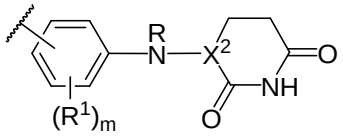
I-aa-10a'



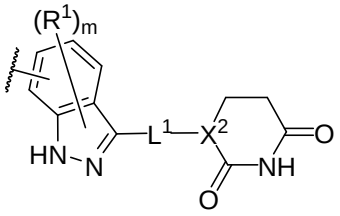
I-aa-11a'



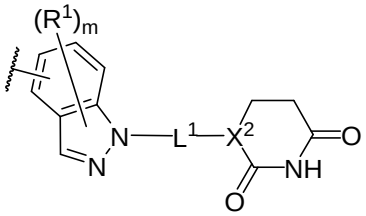
I-aa-12a'



I-aa-12b'

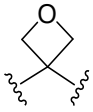
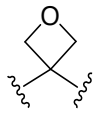


I-aa-13a'

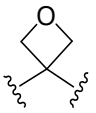


I-aa-14a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

[00313] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^1 y X^5 son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)N(R)_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  . En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, X^1 es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es $-SO_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es -S(O)-. En algunas realizaciones, X^1 es -P(O)R-. En algunas realizaciones, X^1 es -P(O)OR-. En algunas realizaciones, X^1 es $-P(O)N(R)_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es -C(O)-. En algunas realizaciones,X^1 es -C(S)-, o  . En algunas realizaciones, X^1 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es -C(O)-.

[00314] En algunas realizaciones, X^1 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00315] En algunas realizaciones, X^5 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, X^5 es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, X^5 es $-SO_2-$. En algunas realizaciones, X^5 es -S(O)-. En algunas realizaciones, X^5 es -P(O)R-. En algunas realizaciones, X^5 es -P(O)OR-. En algunas realizaciones, X^5 es $-P(O)N(R)_2-$. En algunas realizaciones, X^5 es -C(O)-. En algunas realizaciones, X^5 es -C(S)-, o  . En algunas realizaciones, X^5 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, X^5 es -C(O)-.

[00316] En algunas realizaciones, X^5 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00317] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^2 es N, C-R^B, Si-R^B o P=O. En algunas realizaciones, X^2 es N. En algunas realizaciones, X^2 es C-R^B. En algunas realizaciones, X^2 es Si-R^B. En algunas realizaciones, X^2 es P=O. En algunas realizaciones, X^2 es CH.

[00318] En algunas realizaciones, X^2 se selecciona entre los representados en los compuestos de la

Tabla 1 a continuación.

[00319] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^3 y X^4 son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -O-, -S-, o X^3-X^4 es -CR=CR-. En algunas realizaciones, X^3 es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, X^3 es $-CF_2-$. En algunas realizaciones, X^3 es  . En algunas realizaciones, X^3 es -O-. En algunas realizaciones, X^3 es -S-.

[00320] En algunas realizaciones, X^3 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00321] En algunas realizaciones, X^4 es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, X^4 es $-CF_2-$. En algunas realizaciones, X^4 es  . En algunas realizaciones, X^4 es -O-. En algunas realizaciones, X^4 es -S-.

[00322] En algunas realizaciones, X^3-X^4 es -CR=CR-.

[00323] En algunas realizaciones, X^4 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00324] En algunas realizaciones, cada R^1 es independientemente R^A, halógeno,-CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$; o dos grupos R^1 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$.

[00325] En algunas realizciones, cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, -

$N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$; o :dos grupos R^1 en el mismo átomo o en átomos adyacentes se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00326] En algunas realizaciones, R^1 es R^A. En algunas realizaciones, R^1 es -CN. En algunas realizaciones, R^1 es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -OR. En algunas realizaciones, uno o más de R^1 es $-Si(OH)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-Si(OH)R_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -SR. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-SiR_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^1 es $-CR_2N(R)C(O)R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CR_2N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CFR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CF_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CR_2(OR)$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CR_2(NR_2)$. En algunas realizaciones, R^1 es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es independientemente $OP(O)(NR_2)_2$-. En algunas realizaciones, R^1 es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^1 es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)P(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)P(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-N(R)S(O)_2R$.

[00327] En algunas realizaciones, R^1 es halógeno, alquilo C_{1-6}. -O alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, o -O haloalquilo C_{1-6}.

[00328] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es fluoro. En algunas realizaciones, R^1 es cloro. En algunas realizaciones, R^1 es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es $-C(OH)Me_2$. En algunas realizaciones, R1 es $-CHF_2$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^1 es -OMe.

[00329] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00330] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo o átomos adyacentes se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros.

[00331] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00332] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un benzo opcionalmente sustituido.

[00333] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00334] En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un

heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se toman juntos para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo del Anillo A se toman juntos para formar un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido.

[00335] En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00336] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O cicloalquilo C_{3-6} , o -O haloalquilo C_{1-6}; o: dos grupos R^2 se unen con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O cicloalquilo C_{3-6} , o -O haloalquilo C_{1-6}.

[00337] En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es halógeno. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}. En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, R^2 es -O alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, R^2 es -O cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones, R^2 es -O haloalquilo C_{1-6} .

[00338] En algunas realizaciones, R^2 es metilo. En algunas realizaciones, R^2 es etilo. En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilo.

[00339] En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00340] En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 en el mismo átomo o átomos

adyacentes se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros.

[00341] En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00342] En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un benzo opcionalmente sustituido.

[00343] En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, un grupo R^2 y un grupo R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00344] En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00345] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00346] En algunas realizaciones, cada R^A es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^A es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^A es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^A es un anillo heterocíclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00347] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^B es independientemente hidrógeno, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, $–SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[00348] En algunas realizaciones, R^B es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^B es halógeno. En algunas realizaciones, R^B es –CN. En algunas realizaciones, R^B es –OR. En algunas realizaciones, R^B es –SR. En algunas realizaciones, R^B es –S(O)R. En algunas realizaciones, R^B es $–S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^B es $–NR_2$. En algunas realizaciones, R^B es $–P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^B es $–P(O)(NR_2)OR$. En algunas realizaciones, R^B es $–P(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^B es $–Si(OH)_2R$. En algunas realizaciones, R^B es $–Si(OH)R_2$. En algunas realizaciones, R^B es $–SiR_3$. En algunas realizaciones, R^B es un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido.

[00349] En algunas realizaciones, R^B es C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En algunas realizaciones, R^B es C_{1-4} alifático. En algunas realizaciones, R^B es metilo. En algunas realizaciones, R^B es fluoro.

[00350] En algunas realizaciones, R^B se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00351] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas de forma independiente y opcional por -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -NR-, -O-, -S-, o $-S(O)_2-$.

[00352] En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, $-CF_2-$, -NR-, -O-, -S-, o $-S(O)_2-$.

[00353] En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente, -O-, -NR-, -S-, $-CR_2-$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-. En algunas realizaciones, L^1 es -O-, -NR-, -S-, $-CR_2-$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-. En algunas realizaciones, L^1 es -O-. En algunas realizaciones, L^1 es -NR-. En algunas realizaciones, L^1 es -S-. En algunas realizaciones, L^1 es $-CR_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es -NRC(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)NR-. En algunas realizaciones, L^1 es -NHC(O)-. En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)NH-.

[00354] En algunas realizaciones, L^1 se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00355] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A es fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o

parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00356] En algunas realizaciones, el Anillo A es un fenilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es un naftalenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es piridinilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00357] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00358] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

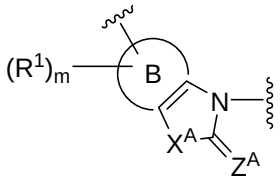
[00359] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o

heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno.

[00360] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6-fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo o heteroarilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6-fusionado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 de oxígeno.

[00361] En algunas realizaciones, el Anillo A no es ftalimida.

[00362] En algunas realizaciones, el Anillo A es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^1, Anillo B, X^A, y m es como se define anteriormente y describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación; y:

X^A es CH_2, CHR^1, $C(R^1)_2$, NH, NR^1, O o S.

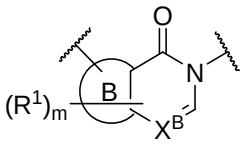
Z^A es O, S, o NR.

[00363] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^A es CH_2, CHR^1, $C(R^1)_2$, NH, NR^1, O o S. En algunas realizaciones, X^A es CH_2. En algunas realizaciones, X^A es CHR^1. En algunas realizaciones, X^A es $C(R^1)_2$, NH, NR^1, O o S.

[00364] En algunas realizaciones, X^A es $C(R^1)_2$, en el cada R^1 es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido.

[00365] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, Z^A es O, S o NR. En algunas realizaciones, Z^A es O. En algunas realizaciones, Z^A es S. En algunas realizaciones, Z^A es NR.

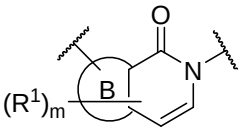
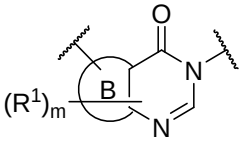
[00366] En algunas realizaciones, el Anillo A es:

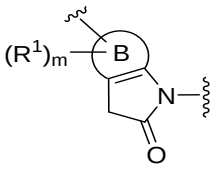


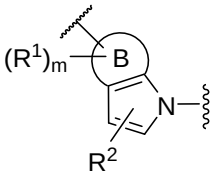
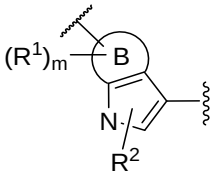
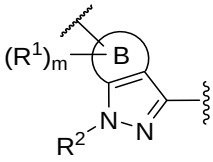
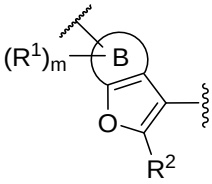
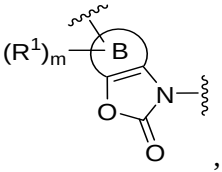
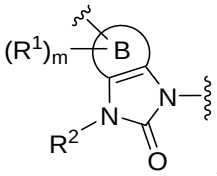
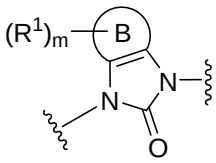
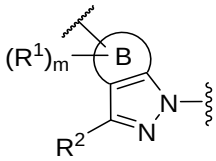
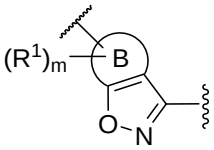
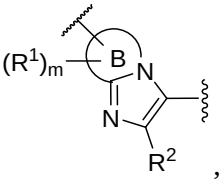
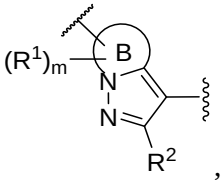
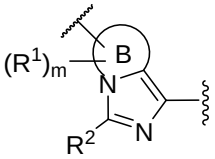
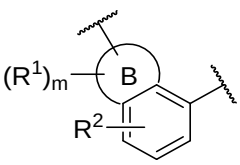
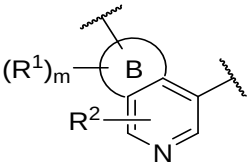
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^1, Anillo B, y m es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación; y:

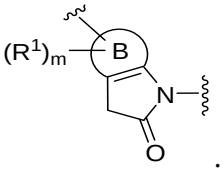
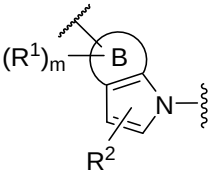
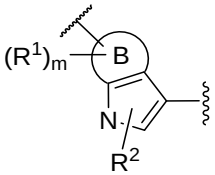
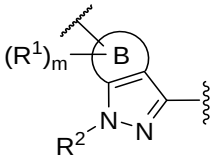
X^B es CR^2 o N.

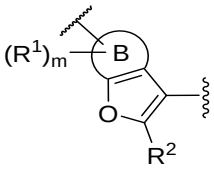
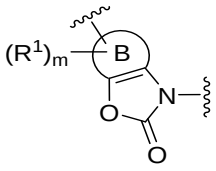
[00367] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^B es CR^2 o N. En algunas realizaciones, X^B es CR^2. En algunas realizaciones, X^B es N.

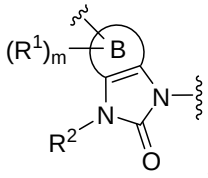
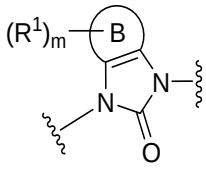
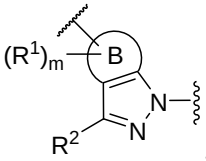
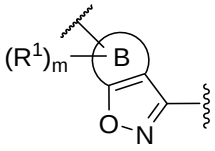
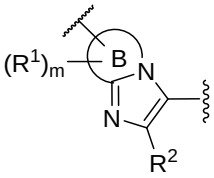
[00368] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

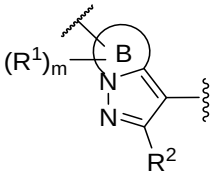
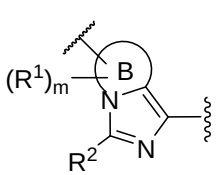


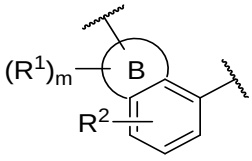
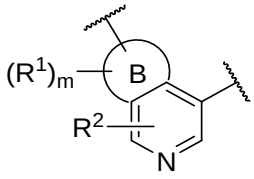
[00369] En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilenilo, naftilenilo, piridinilenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

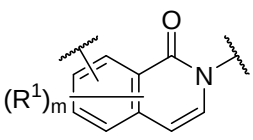
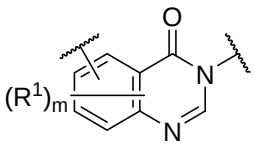
[00370] En algunas realizaciones, el Anillo A es fenilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es naftilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es piridinilenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

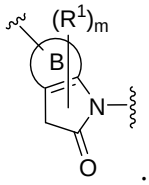
realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

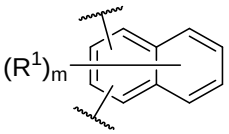
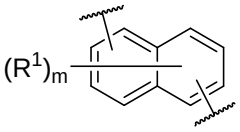
En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

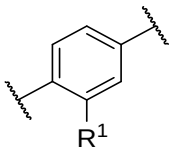
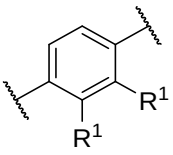
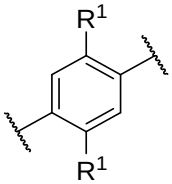
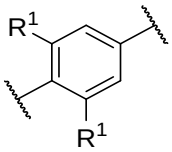
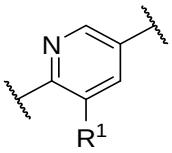
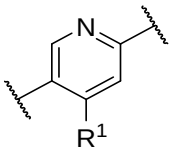
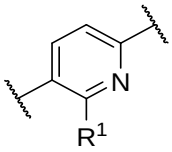
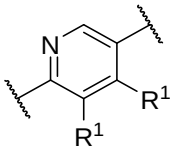
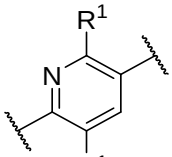
realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

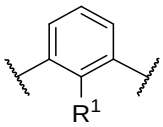
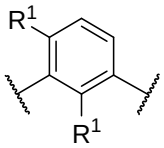
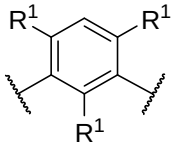
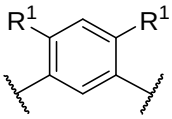
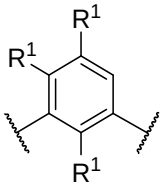
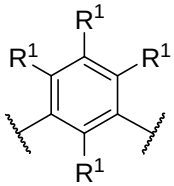
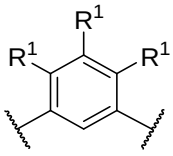
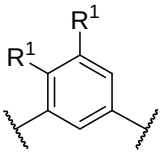
En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

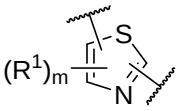
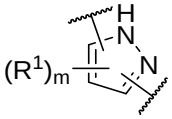
[00371] En algunas realizaciones, el Anillo A es  .  . En

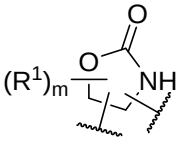
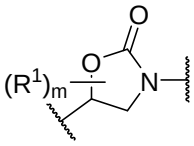
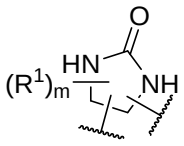
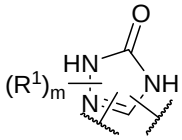
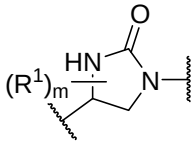
algunas realizaciones, el Anillo A es  .

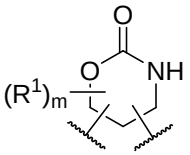
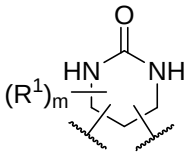
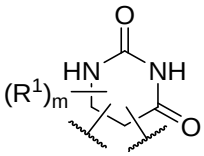
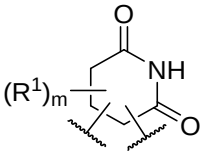
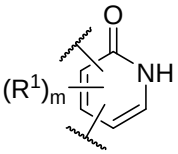
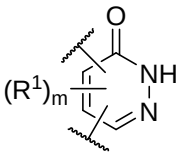
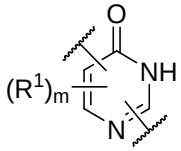
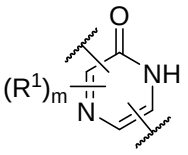
[00372] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00373] En algunas realizaciones, el Anillo A es piridinilo En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00374] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00375] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas

realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00376] En otras realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otras realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico 5,6-fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00377] En otras realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 de oxígeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico 5,6-fusionado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 de oxígeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzo[*d*]oxazolilo, benzo[*d*]tiazolilo, benzofurano o benzo[*b*]tiofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzo[*d*]oxazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzo[*d*]tiazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzofurano. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzo[*b*]tiofenilo.

[00378] En otras realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros que contiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico 5,6-fusionado que contiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es indolilo,

azaindolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6- o 7-azaindolilo), indazolilo o azaindazolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6- o 7-azaindazolilo). En algunas realizaciones, el Anillo A es indolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es azaindolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6-, o 7-azaindolilo). En algunas realizaciones, el Anillo A es indazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es azaindazolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6-, o 7-azaindazolilo).

[00379] En otras realizaciones, el Anillo A es un heteroarilo bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico 6,6-fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo bicíclico 6,6-fusionado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno.

[00380] En algunas realizaciones, el Anillo A es quinolinilo o isoquinolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es quinolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es isoquinolinilo.

[00381] En otras realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otras realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otras realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6-fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6-fusionado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno.

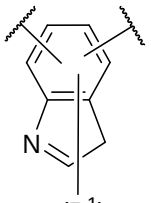
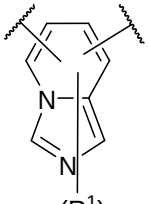
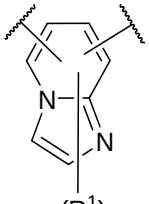
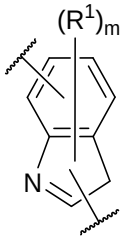
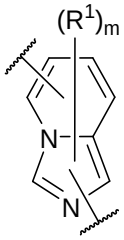
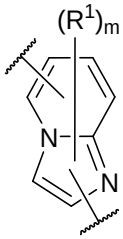
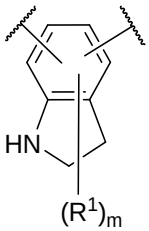
[00382] En otras realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 6-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene un grupo oxo. En otras realizaciones el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene un grupo oxo. En otras realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y que tiene un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6-fusionado que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6-fusionado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y que tiene un grupo oxo.

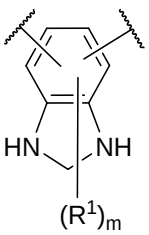
[00383] En algunas realizaciones, el Anillo A es indolinilo, indolinonilo, isoindolinilo, isoindolinonilo, isoindolinedionilo, pirrolopiridinilo o pirrolopirimidinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es

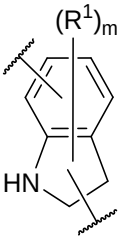
indolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es indolinonilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es isoindolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es isoindolinonilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es isoindolinedionilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolopiridinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es pirrolopirimidinilo.

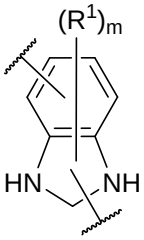
[00384] En algunas realizaciones, el Anillo A es benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo o azaindazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzoxazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es benzotiazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es indazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es azaindazolilo (por ejemplo, 4-, 5-, 6-, o 7-azaindazolilo).

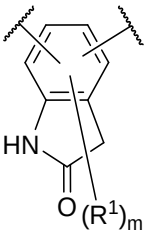
[00385] En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo o 2,3-dihidrobenzotiofenilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,3-dihidrobenzofuranilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es indolinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A es 2,3-dihidrobenzotiofenilo.

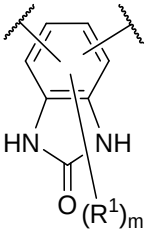
[00386] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es

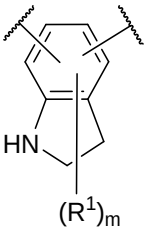


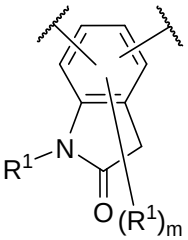
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

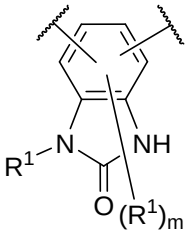
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

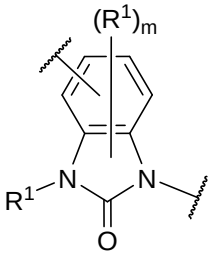
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

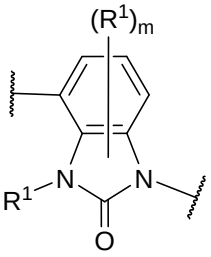
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

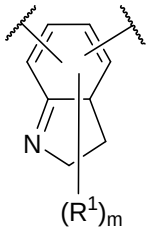
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

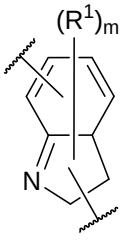
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

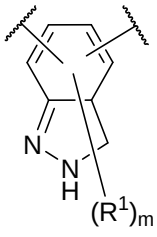
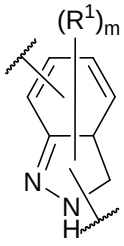
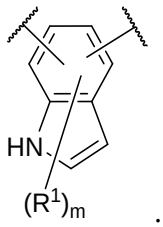
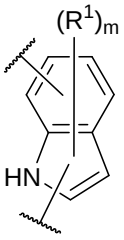
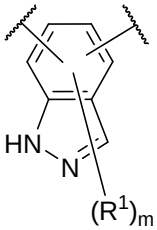
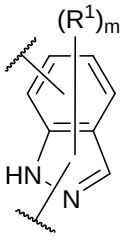
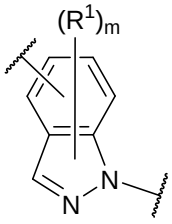
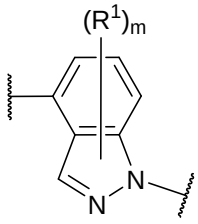
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

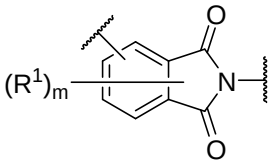
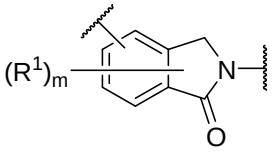
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

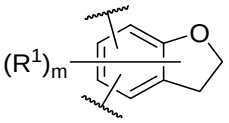
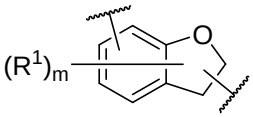
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

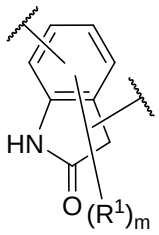
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

.

realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00387] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00388] En algunas realizaciones, el Anillo A es  . En algunas realizaciones, el Anillo A es  .

[00389] En algunas realizaciones, el Anillo A es 

.

[00390] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 10-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00391] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00392] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,5-fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00393] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,5,6-fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00394] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00395] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,6-fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,

oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00396] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 6,5,6-fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00397] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 14 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00398] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico de 10-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00399] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00400] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,5 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00401] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,5,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00402] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente

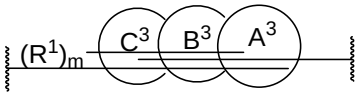
insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00403] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00404] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 6,5,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

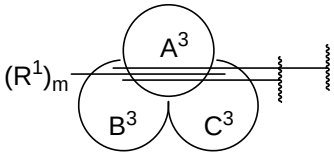
[00405] En algunas realizaciones, el Anillo A es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 14 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00406] En algunas realizaciones, el Anillo A es de fórmula **ABC-1** o **ABC-2**:



ABC-1

o



ABC-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^1 y m es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación; y:

cada uno de los Anillos A^3, B^3 y C^3 es independientemente un anillo fusionado seleccionado de un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un fenilo; un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00407] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de los anillos

A^3, B^3 y C^3 es independientemente un anillo fusionado seleccionado de un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; fenilo; un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00408] En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es fenilo fusionado.

[00409] En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno, y un grupo oxo

[00410] En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno y un grupo oxo

[00411] En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

realizaciones, el Anillo A^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^3 es un heteroarilenilo fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00412] En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es fenilo fusionado.

[00413] En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno, y un grupo oxo

[00414] En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno, y un grupo oxo

[00415] En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B^3 es un heteroarilenilo fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00416] En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es fenilo fusionado.

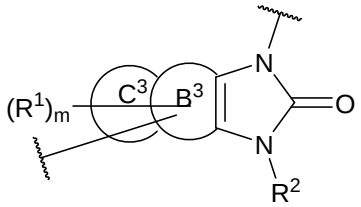
[00417] En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 3-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 4-7 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno, y un grupo oxo

[00418] En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo oxo. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado fusionado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de nitrógeno y un grupo oxo.

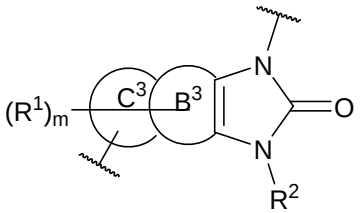
[00419] En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5-6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3 es un heteroarilenilo fusionado de 5 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo C^3

es un heteroarilenilo fusionado de 6 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

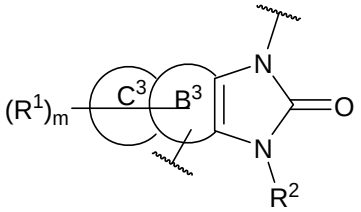
[00420] En algunas realizaciones, el Anillo A es de fórmula **ABC-1** que tiene una estructura de las fórmulas **ABC-1a, ABC-1b** o **ABC-1c**:



ABC-1a



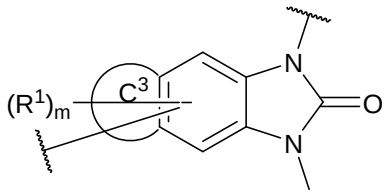
ABC-1b



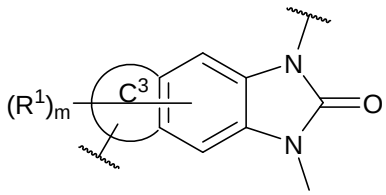
ABC-1c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

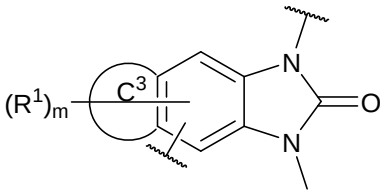
[00421] En algunas realizaciones, el Anillo A es de fórmula **ABC-1** que tiene una estructura de las fórmulas **ABC-1d, ABC-1e** o **ABC-1f**:



ABC-1d



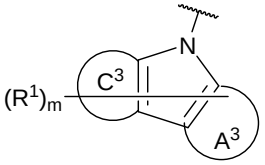
ABC-1e



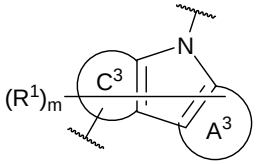
ABC-1f

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

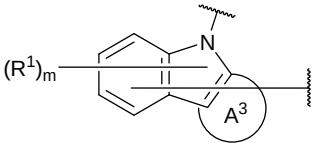
[00422] En algunas realizaciones, el Anillo A es de fórmula **ABC-1** que tiene una estructura de las fórmulas **ABC-1g, ABC-1h, ABC-1i, ABC-1j, ABC-1k, ABC-1l, ABC-1m** o **ABC-1n**:



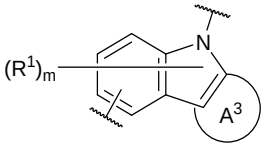
ABC-1g



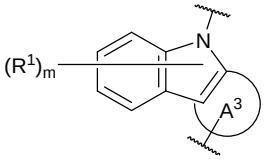
ABC-1h



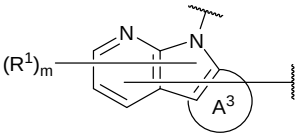
ABC-1i



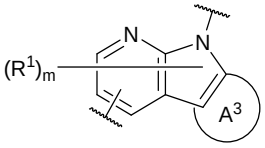
ABC-1j



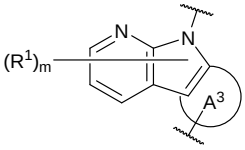
ABC-1k



ABC-1l



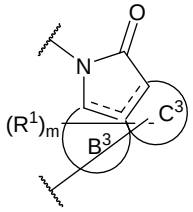
ABC-1m



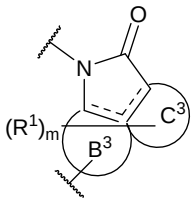
ABC-1n

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

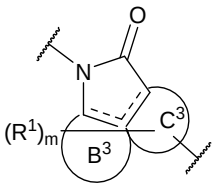
[00423] En algunas realizaciones, el Anillo A es de fórmula **ABC-2** que tiene una estructura de las fórmulas **ABC-2a, ABC-2b, ABC-2c, ABC-2d, ABC-2e, ABC-2f** o **ABC-2g**:



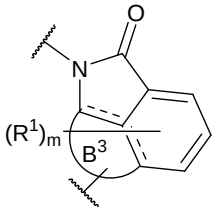
ABC-2a

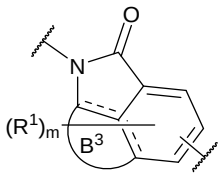


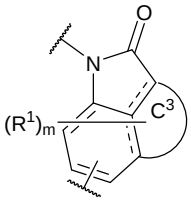
ABC-2b

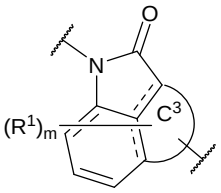


ABC-2c



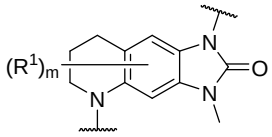


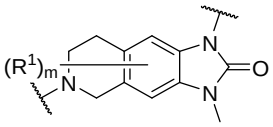


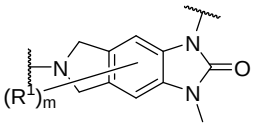


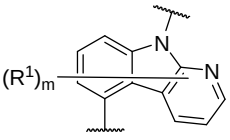
ABC-2d **ABC-2e** **ABC-2f** **ABC-2g**

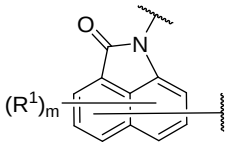
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

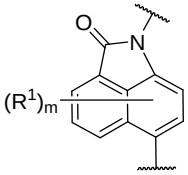
[00424] En algunas realizaciones, el Anillo A es 

. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

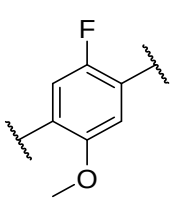
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

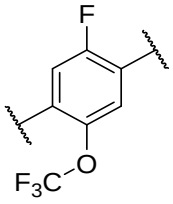
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

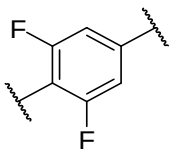
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

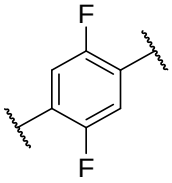
. En algunas realizaciones, el Anillo A es 

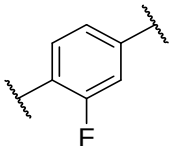
.

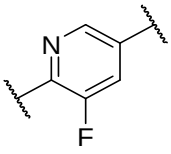
[00425] En algunas realizaciones, el Anillo A y sus sustituyentes R^1 es 

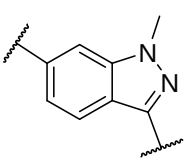
, 

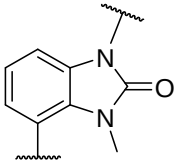
, 

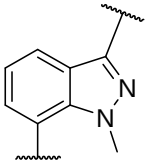
, 

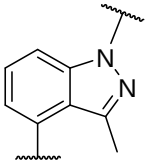
, 

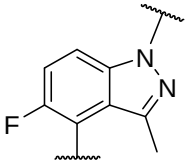
, 

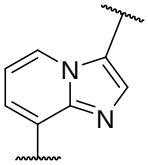
, 

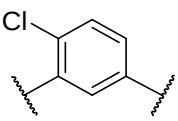
, 

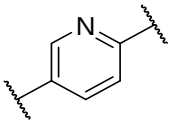
, 

, 

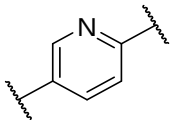
, 

, 

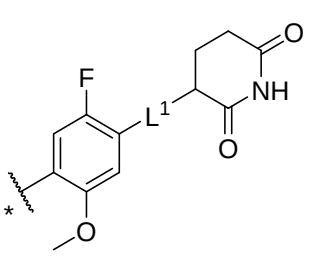
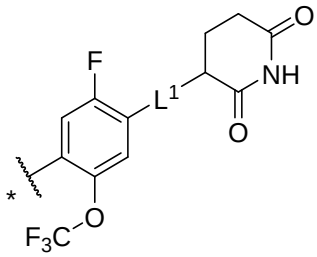
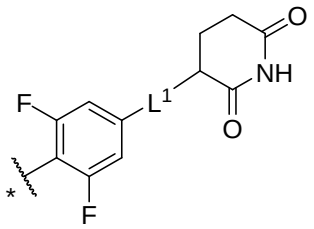
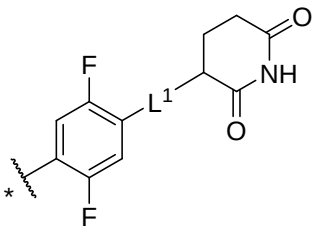
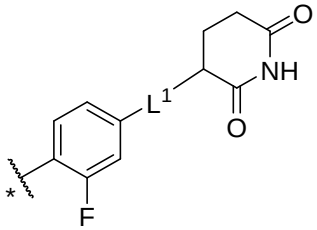
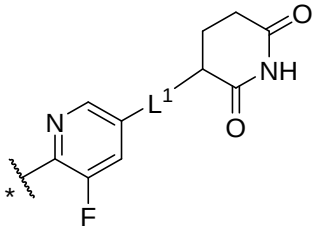
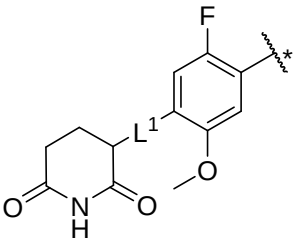
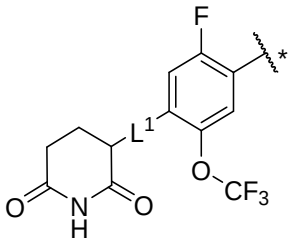
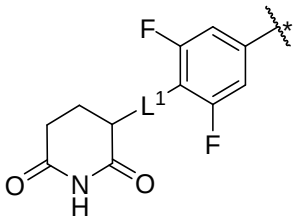
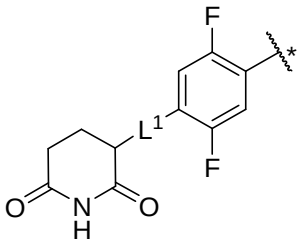
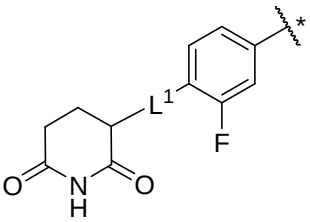
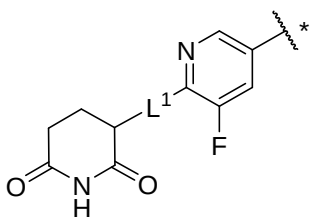
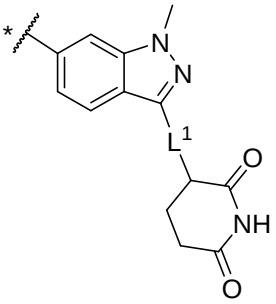
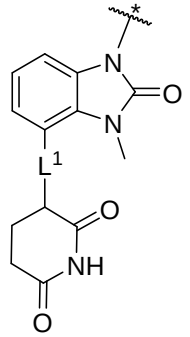
, 

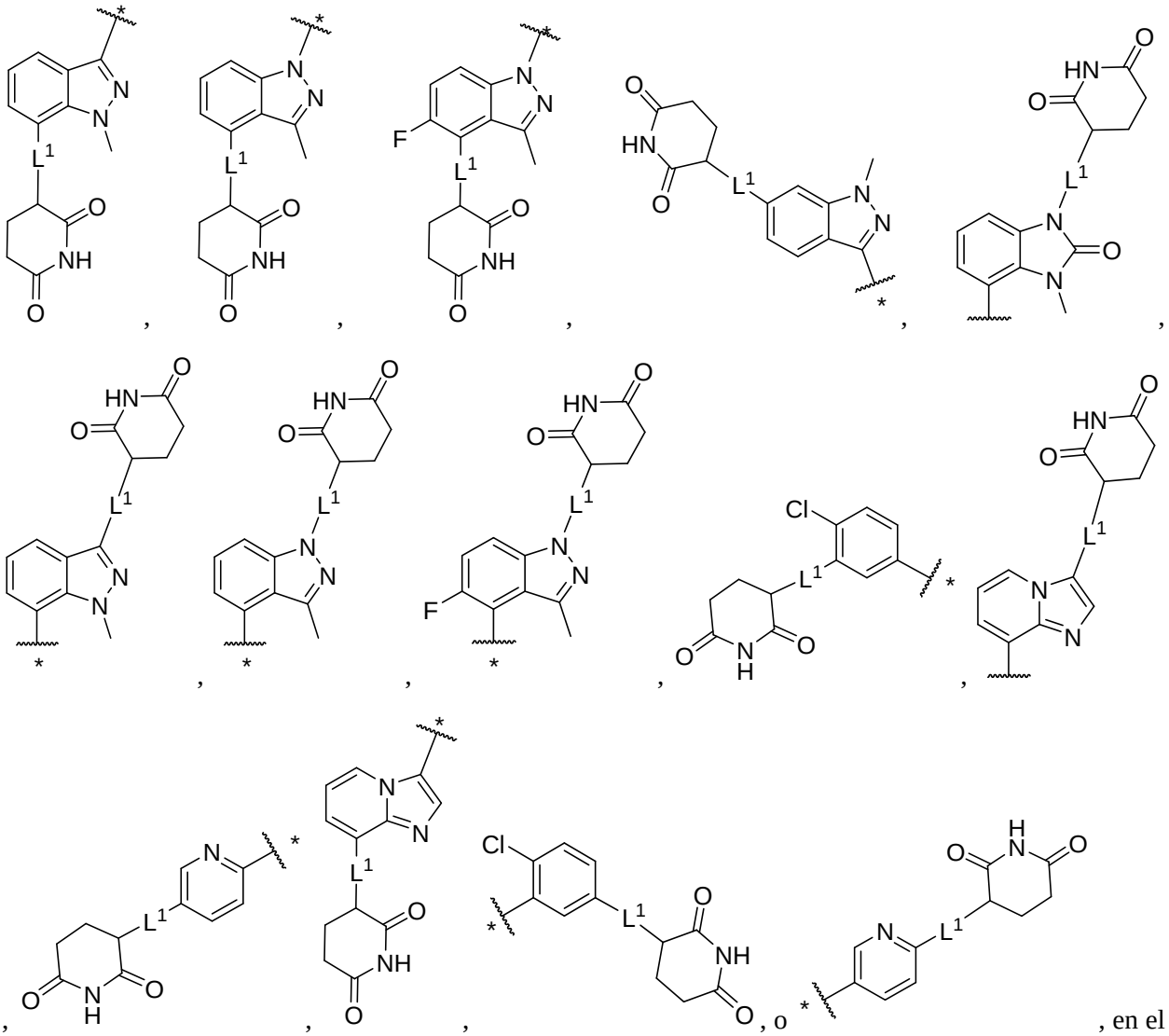
, 

, o


.

[00426] En algunas realizaciones, el Anillo A, con sus sustituyentes R^1 y el enlazador L^1, es


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



que * es el punto de conexión con el enlazador L.

[00427] En algunas realizaciones, el Anillo A se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

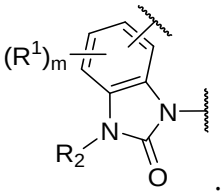
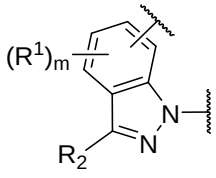
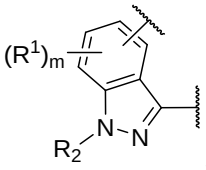
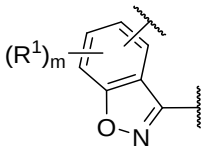
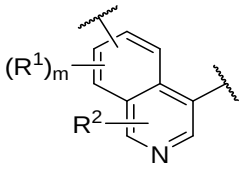
[00428] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo, un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

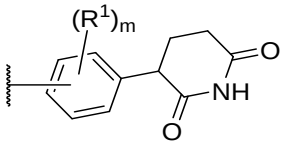
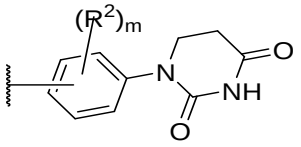
[00429] En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

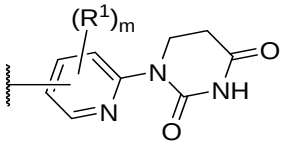
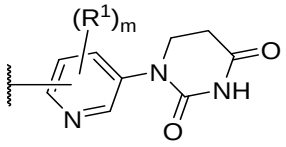
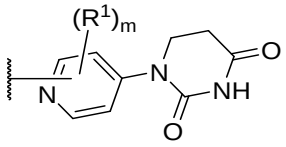
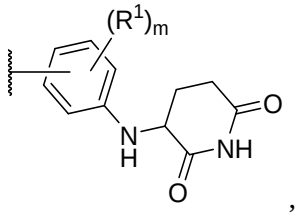
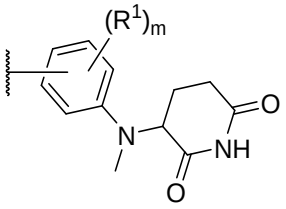
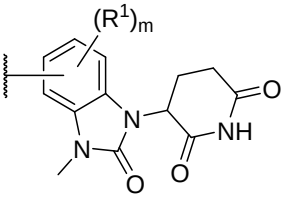
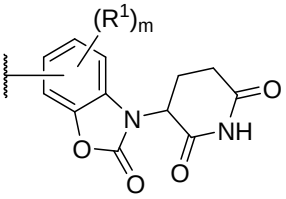
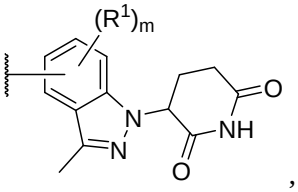
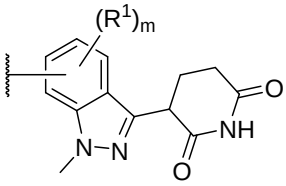
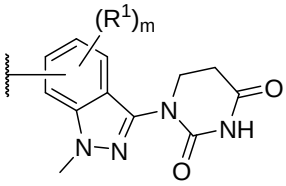
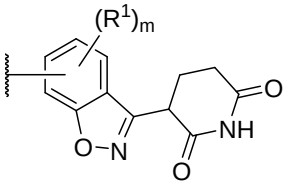
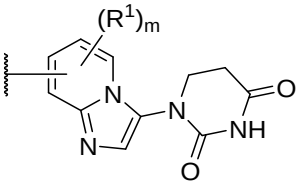
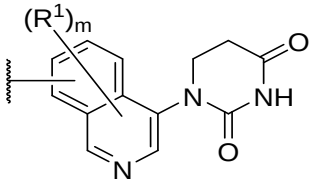
[00430] En algunas realizaciones, el Anillo B es benzo. En algunas realizaciones, el Anillo B es un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es piridinilo.

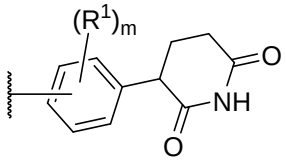
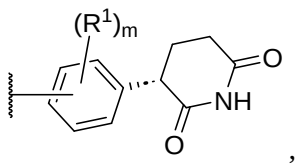
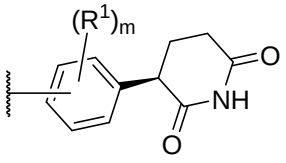
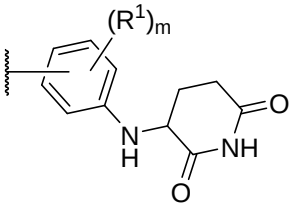
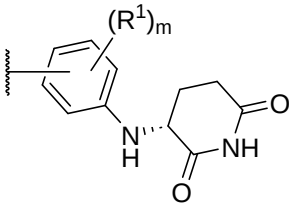
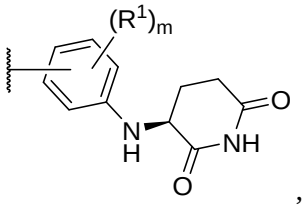
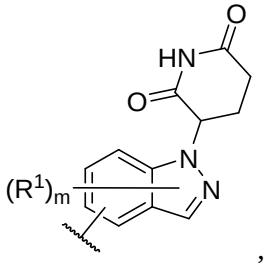
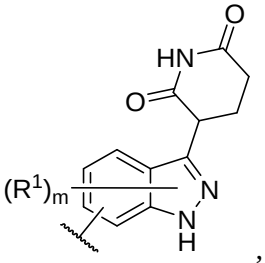
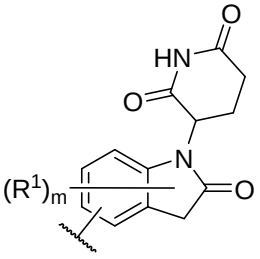
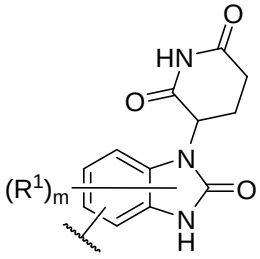
[00431] En algunas realizaciones, el Anillo B es un carbociclilo fusionado saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B es un carbociclilo fusionado saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B es un carbociclilo fusionado saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo B es un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00432] En algunas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

[00433] En algunas realizaciones, el Anillo A y el Anillo B son  . En algunas realizaciones, el Anillo A y el Anillo B son  . En algunas realizaciones, el Anillo A y el Anillo B son  . En algunas realizaciones, el Anillo A y el Anillo B son  . En algunas realizaciones, el Anillo A y el Anillo B son  .

[00434] En algunas realizaciones, LBM es  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00435] En algunas realizaciones, LBM es

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00436] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo,

un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes o R^B y un grupo R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico de saturado o parcialmente insaturado 3-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno al que están acoplados los dos grupos R, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00437] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un anillo heterocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes o R^B y un grupo R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno al que están acoplados los dos grupos R, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o carbocíclico espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno al que están acoplados los dos grupos R, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

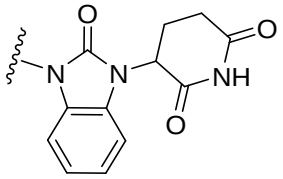
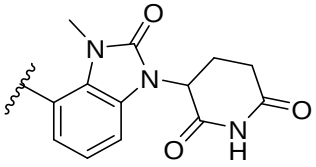
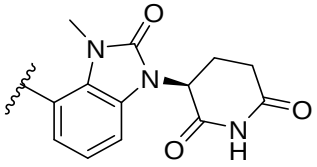
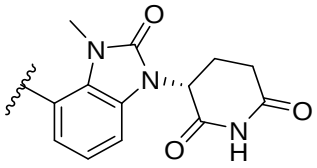
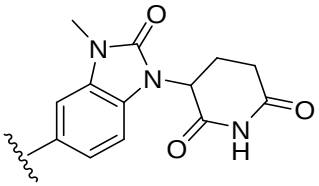
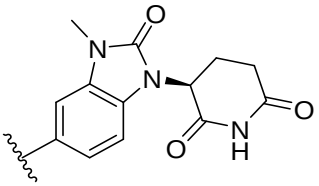
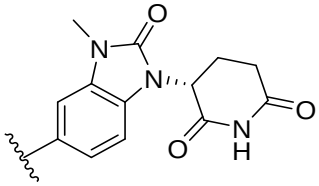
[00438] En algunas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc.). En algunas realizaciones, R es haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$, CHF_2, etc.).

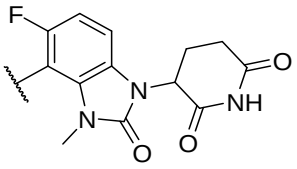
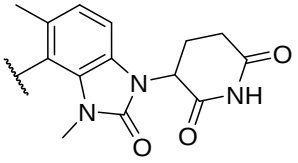
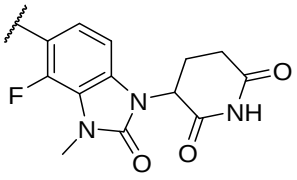
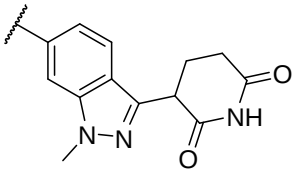
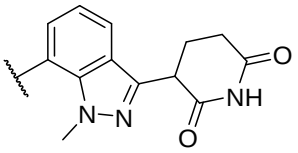
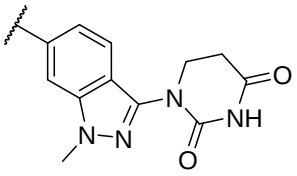
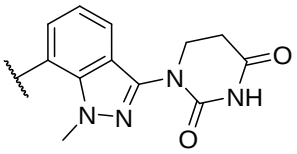
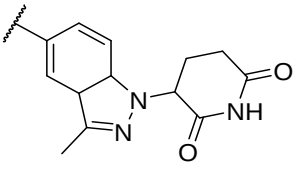
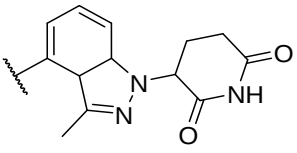
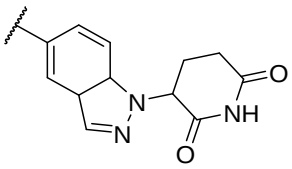
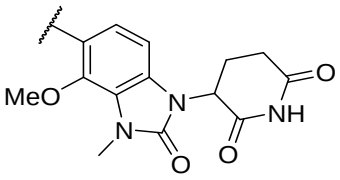
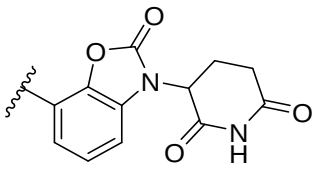
[00439] En algunas realizaciones, R se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

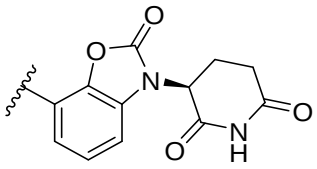
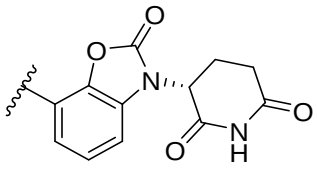
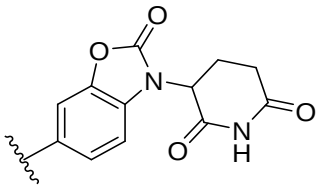
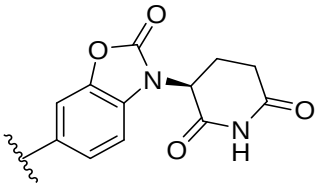
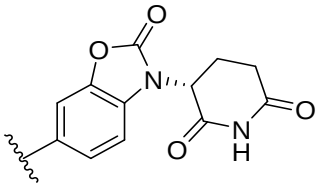
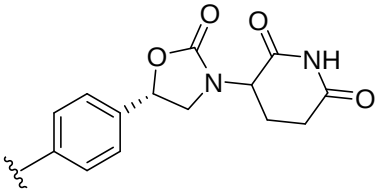
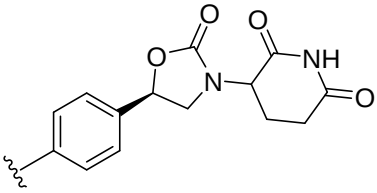
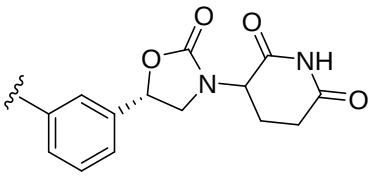
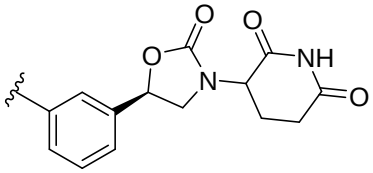
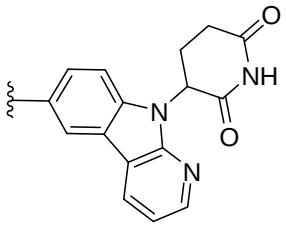
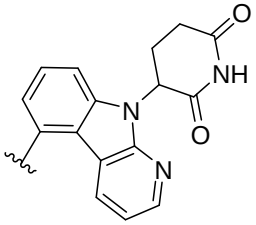
[00440] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4. En algunas realizaciones, m es 5. En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2.

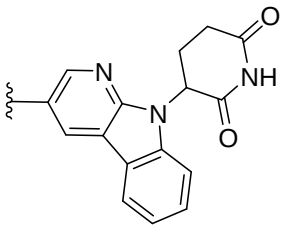
[00441] En algunas realizaciones, m se selecciona entre los representados en los compuestos de la **Tabla 1** a continuación.

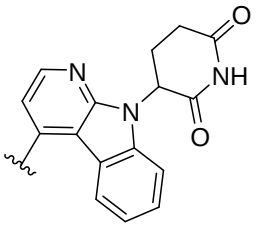
[00442] En algunas realizaciones, el LBM es un fármaco no IMiD (fármaco inmunomodulador), por ejemplo, no talidomida o un derivado del mismo en el que el anillo A es ftalimida.

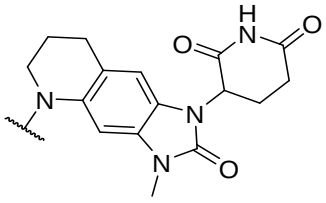
[00443] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es

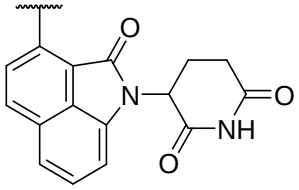

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es

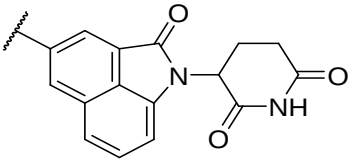

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
, 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es

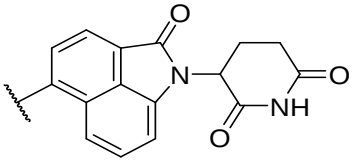


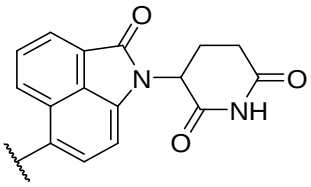
. En algunas realizaciones, LBM es


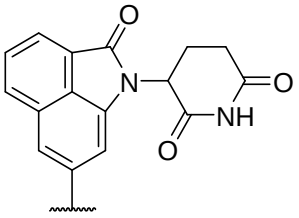
. En algunas realizaciones, LBM es


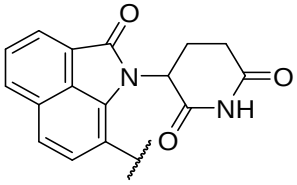
. En algunas realizaciones, LBM es


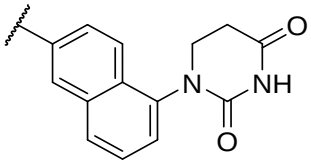
. En algunas realizaciones, LBM es


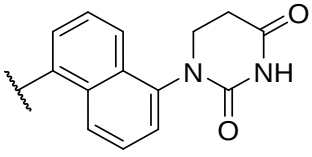
. En algunas realizaciones, LBM es


. En algunas realizaciones, LBM es


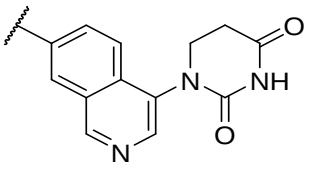
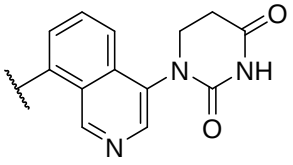
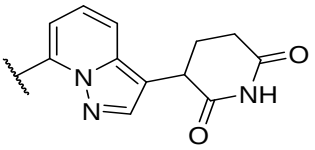
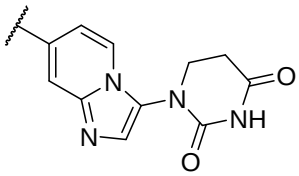
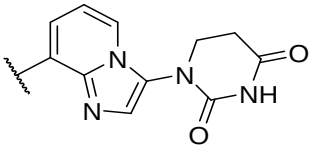
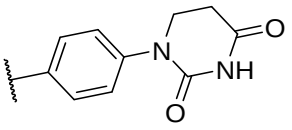
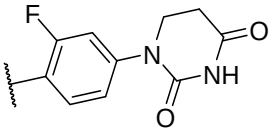
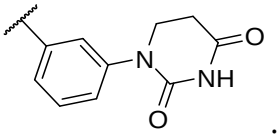
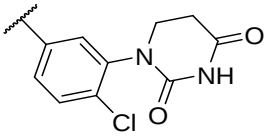
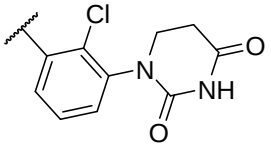
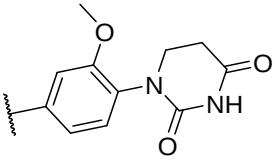
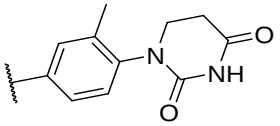
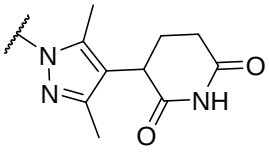
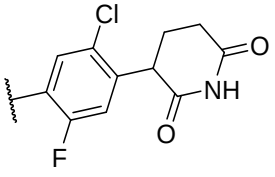
. En algunas realizaciones, LBM es


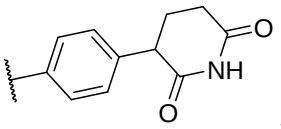
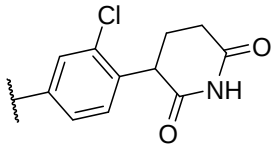
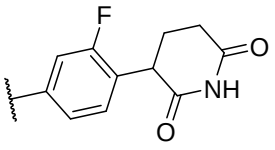
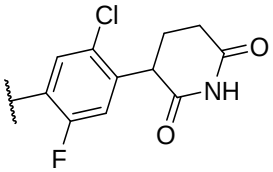
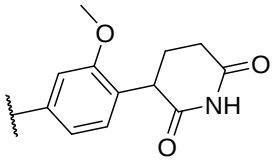
. En algunas realizaciones, LBM es


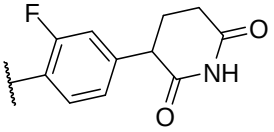
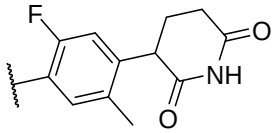
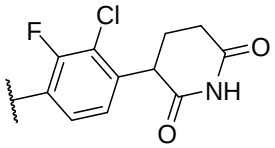
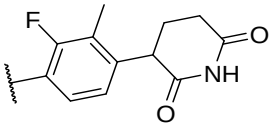
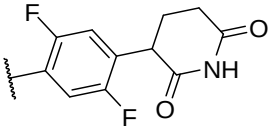
. En algunas realizaciones, LBM es


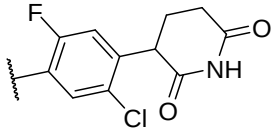
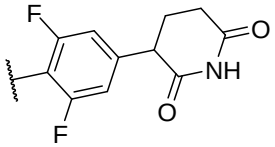
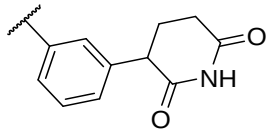
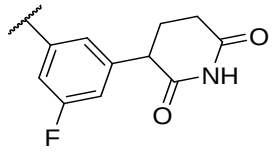
. En algunas realizaciones, LBM es


. En algunas

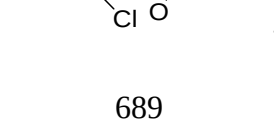
realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

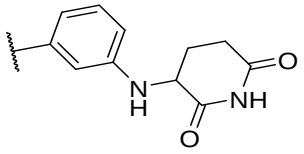
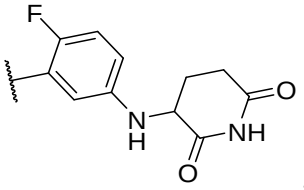
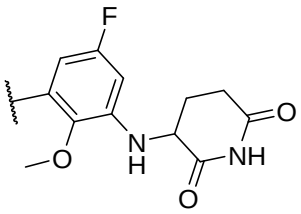
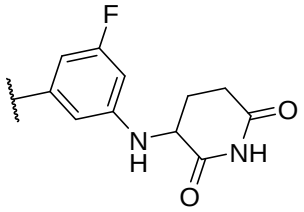
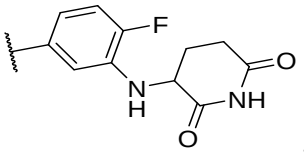
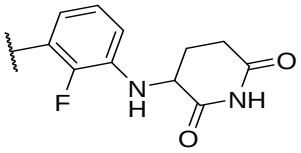
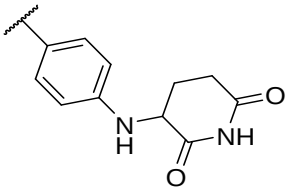
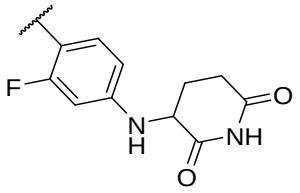
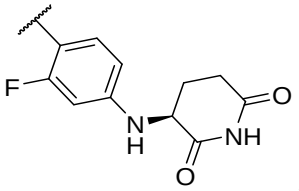
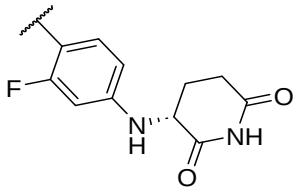
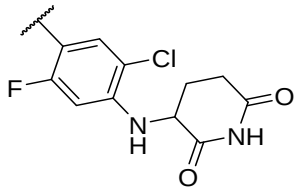
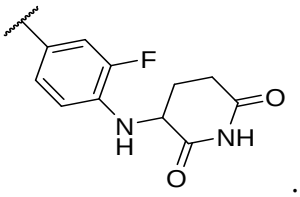
En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

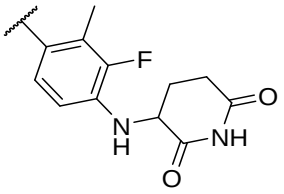
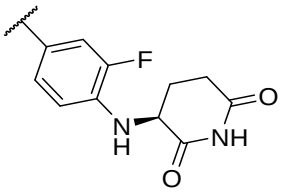
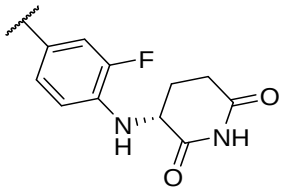
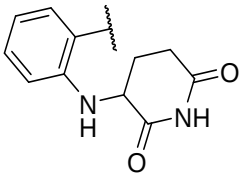
En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

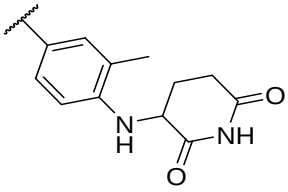
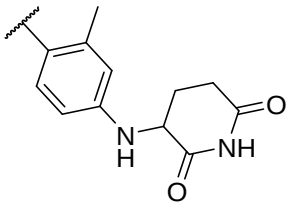
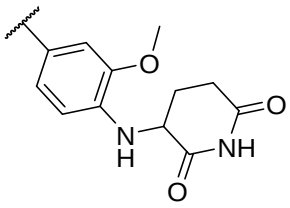
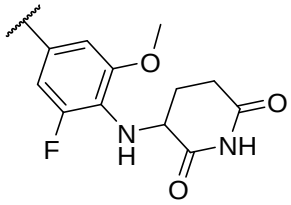
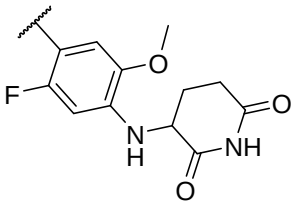
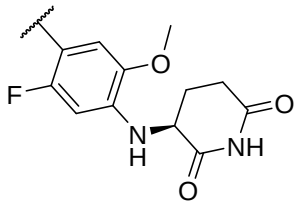
En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

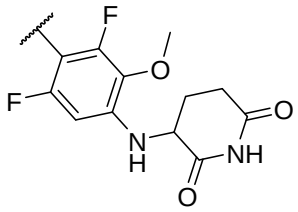
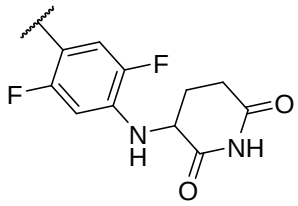
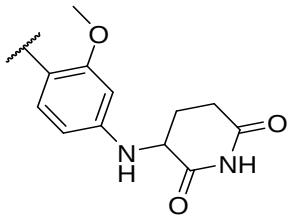
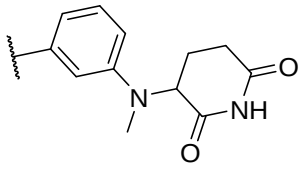
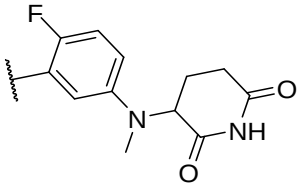
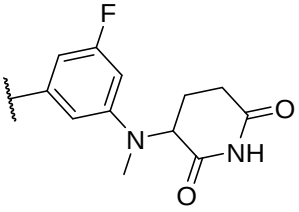
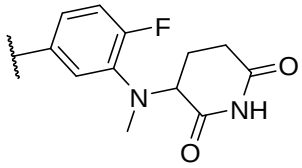
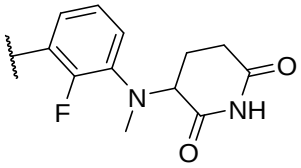
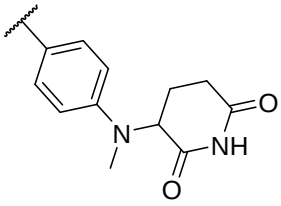
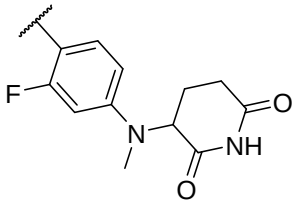
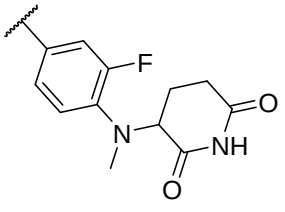
En algunas realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es .

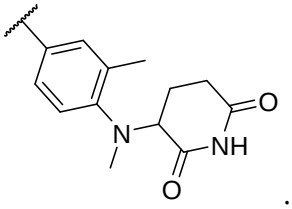
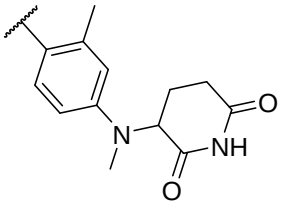
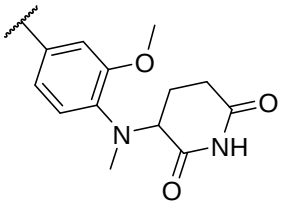
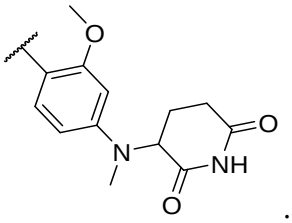
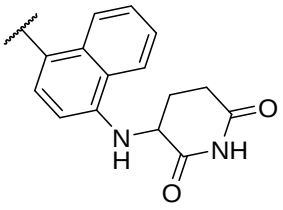
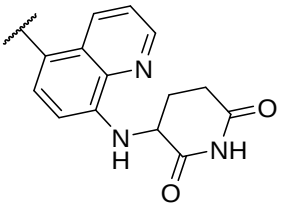
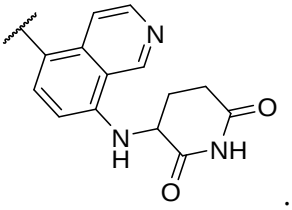
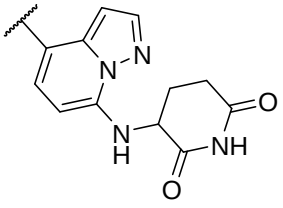
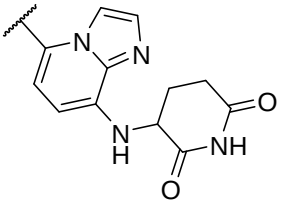
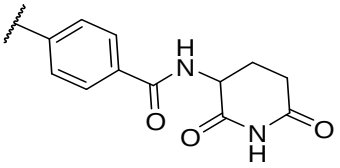
En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es

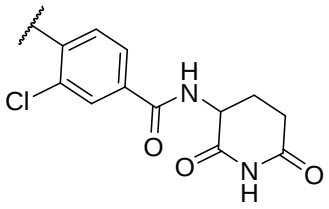

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es

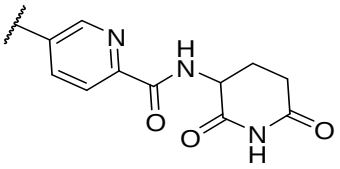

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
.

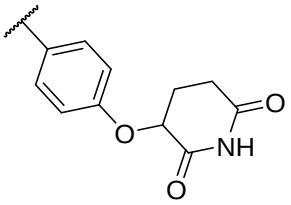
En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es

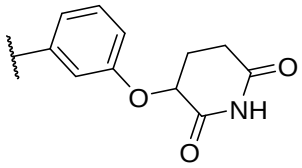

. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas

realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es

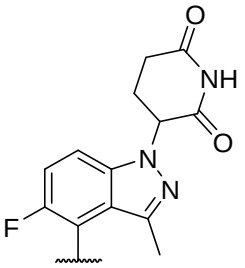


. En algunas realizaciones, LBM es 

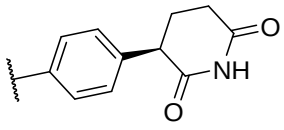
. En algunas realizaciones, LBM es 

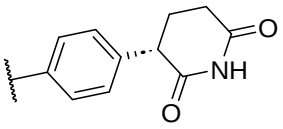
. En algunas realizaciones, LBM es 

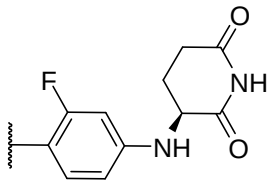
.

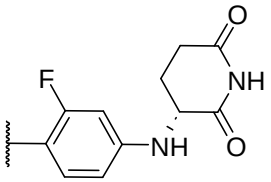
[00444] En algunas realizaciones, LBM es 

.

[00445] En algunas realizaciones, LBM es 

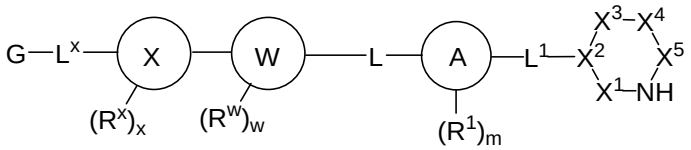
. En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

.

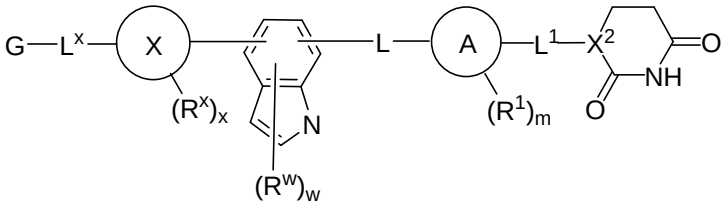
[00446] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que SBM es un compuesto de fórmula **I-a** y LBM es una fórmula de **I-aa** formando así un compuesto de fórmula **I-aa-1**:



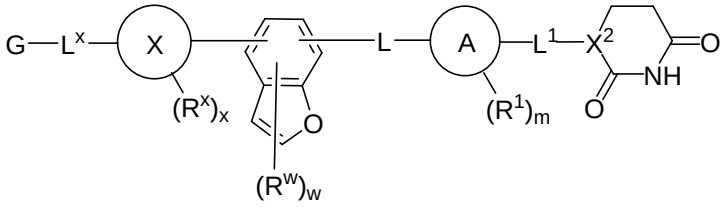
I-aa-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L, L^x, L^1, Anillo A, Anillo W, Anillo X, G, R^w, R^x, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, m, w y x son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

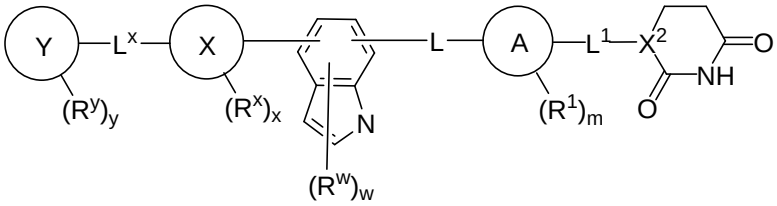
[00447] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-aa-1** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



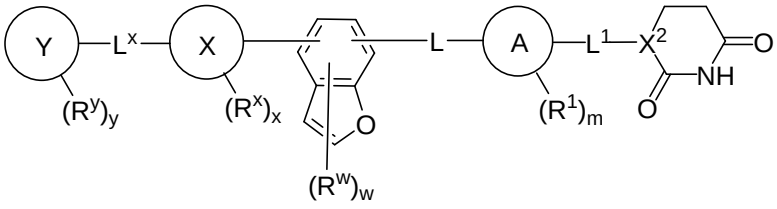
I-aa-11



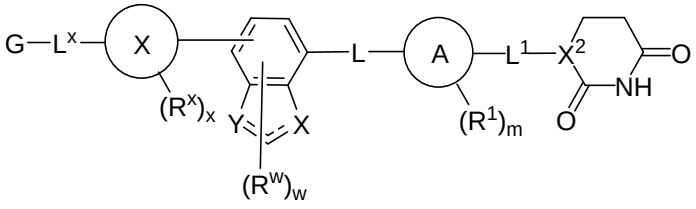
I-aa-12



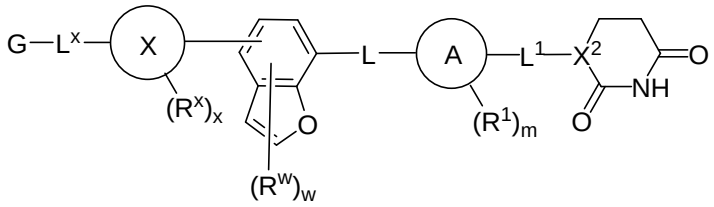
I-aa-13



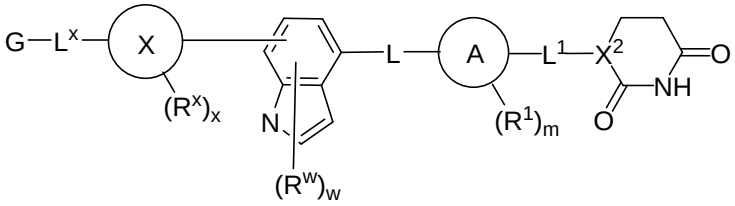
I-aa-14



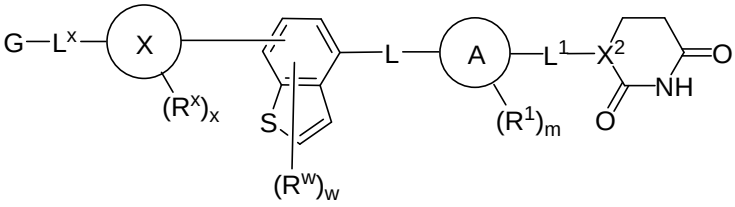
I-aa-15



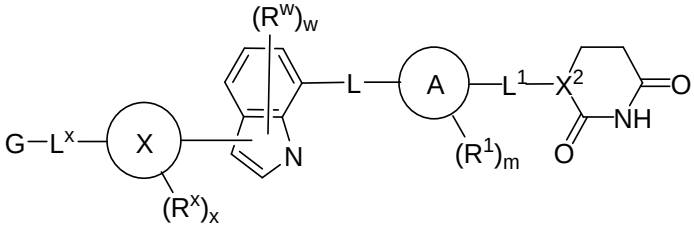
I-aa-16



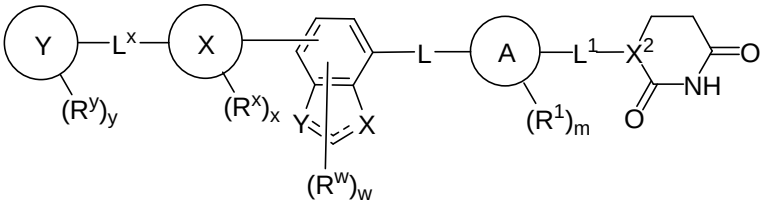
I-aa-17



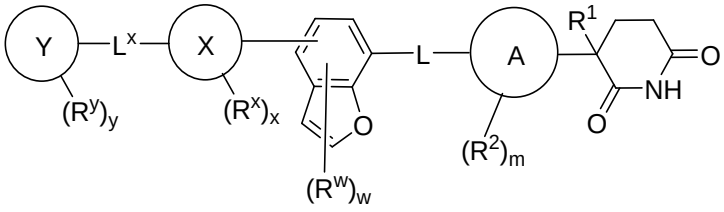
I-aa-18



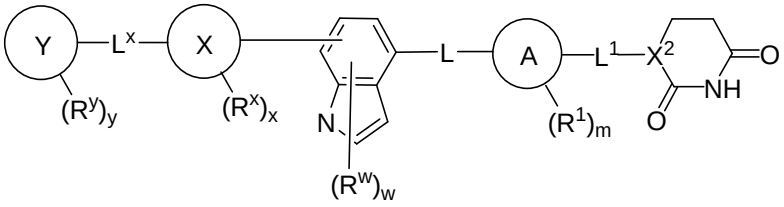
I-aa-19



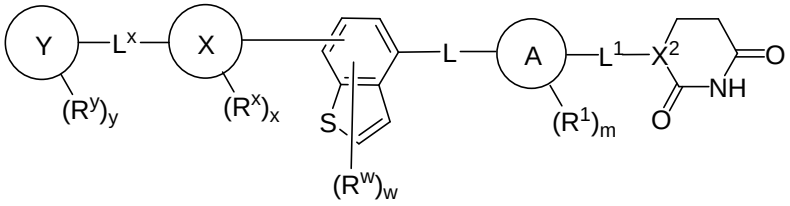
I-aa-20



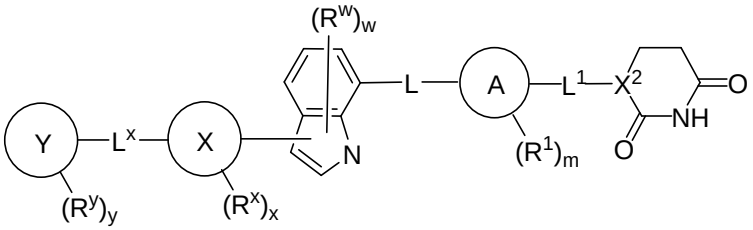
I-aa-21



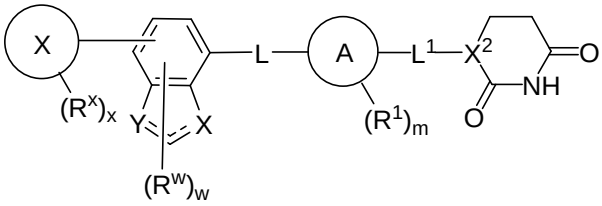
I-aa-22



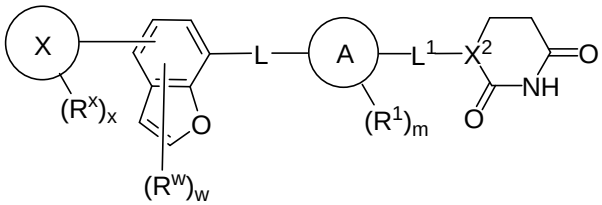
I-aa-23



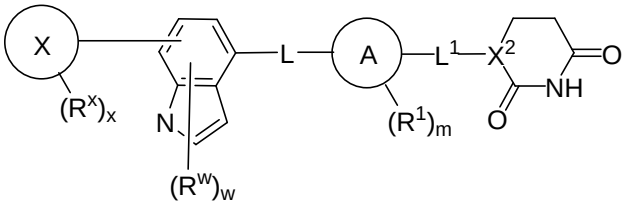
I-aa-24



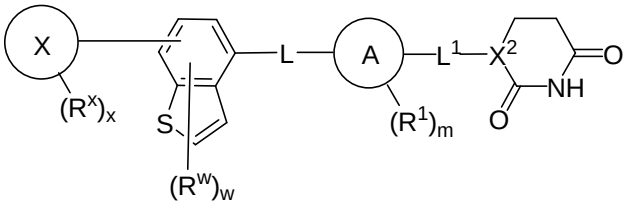
I-aa-25



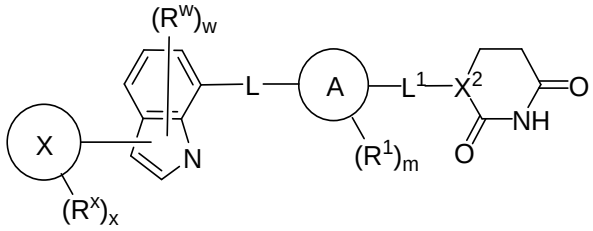
I-aa-26



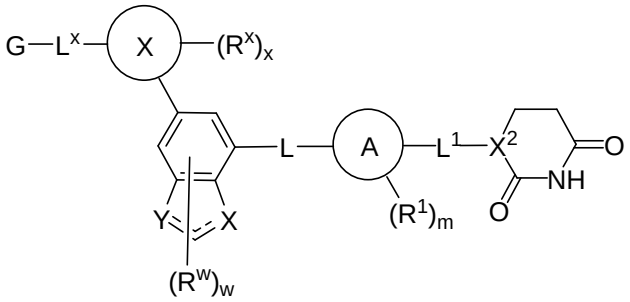
I-aa-27



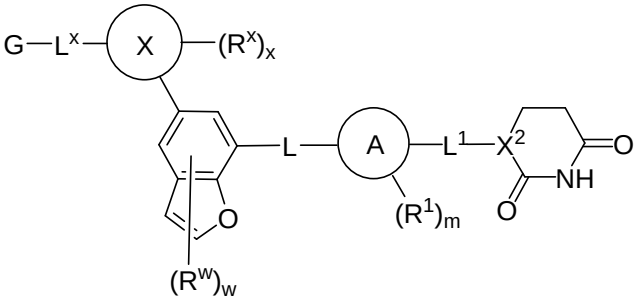
I-aa-28



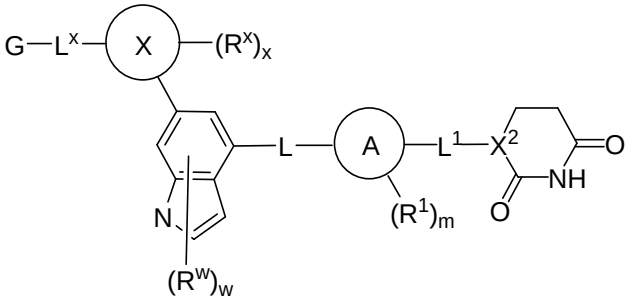
I-aa-29



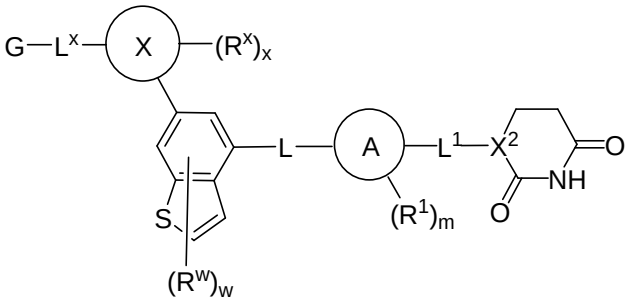
I-aa-30



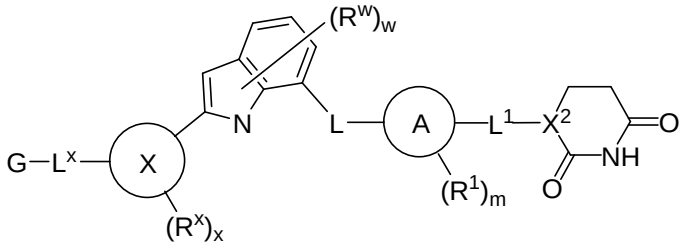
I-aa-31



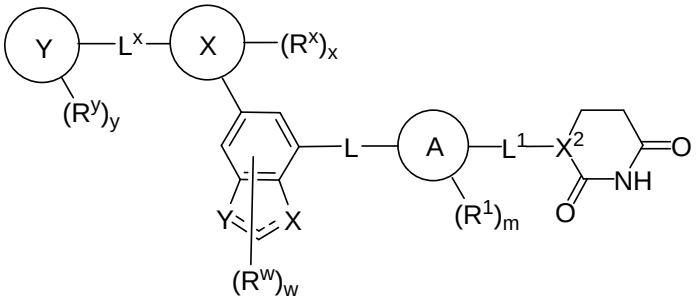
I-aa-32



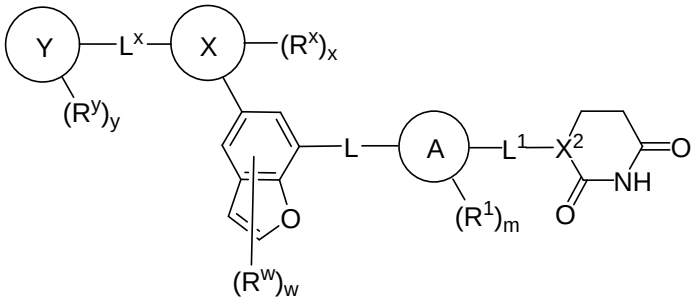
I-aa-33



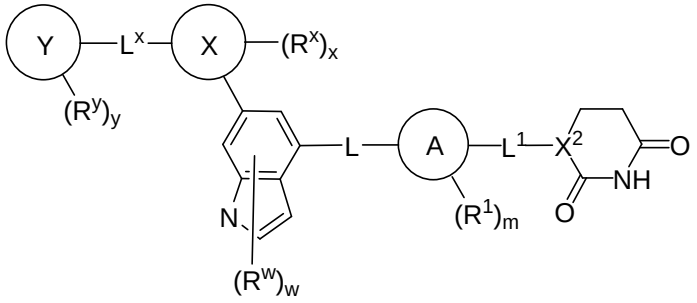
I-aa-34



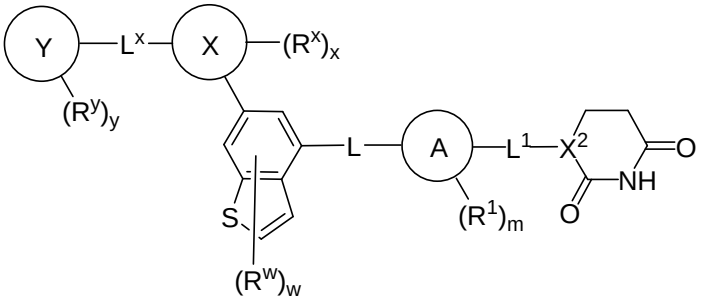
I-aa-35



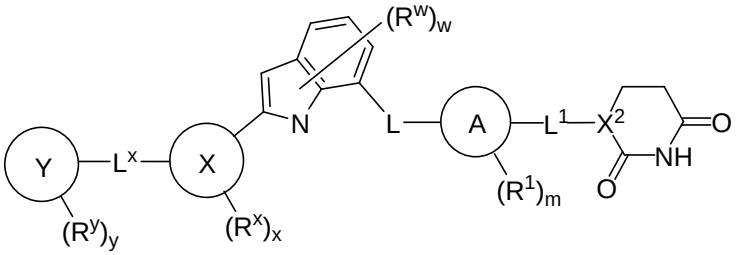
I-aa-36



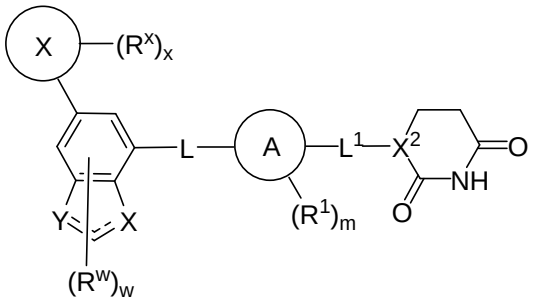
I-aa-37



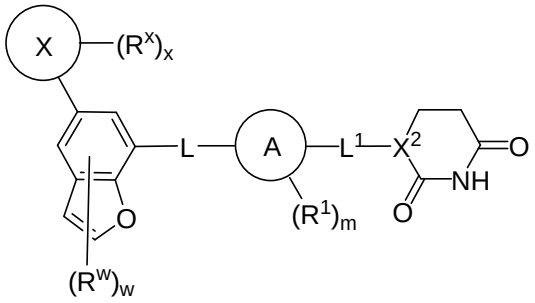
I-aa-38



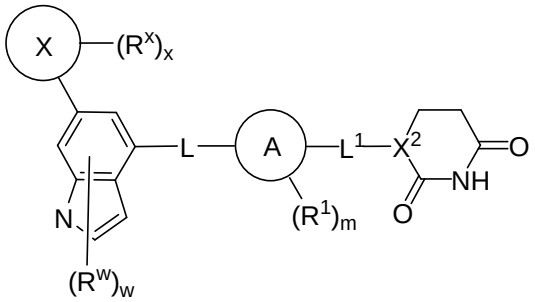
I-aa-39



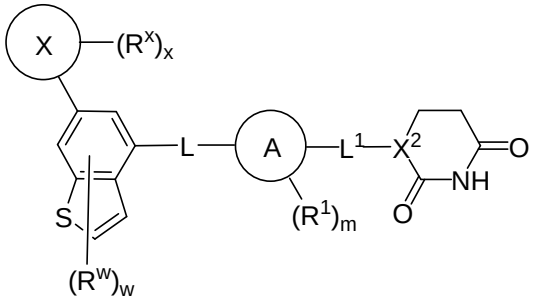
I-aa-40



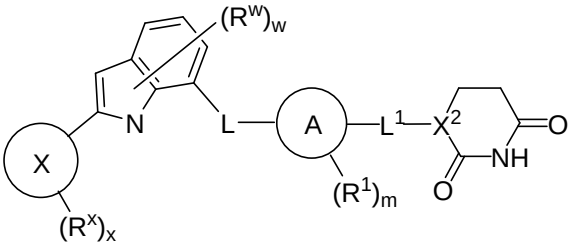
I-aa-41



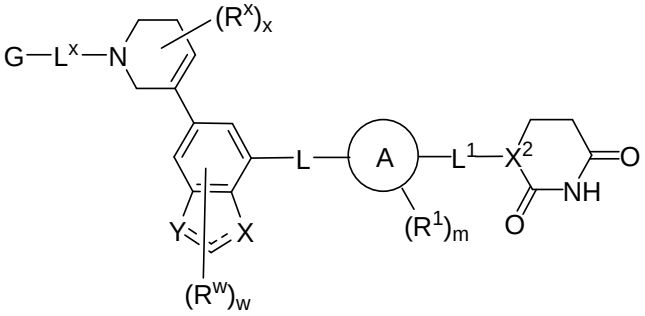
I-aa-42



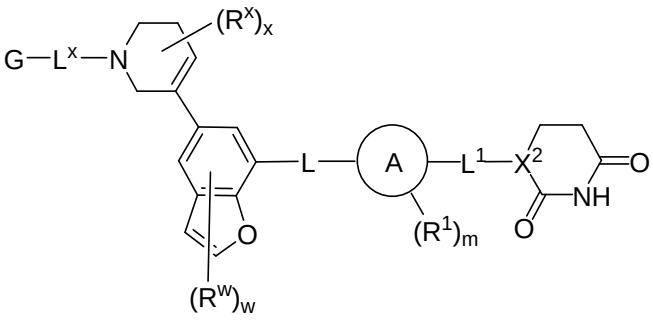
I-aa-43



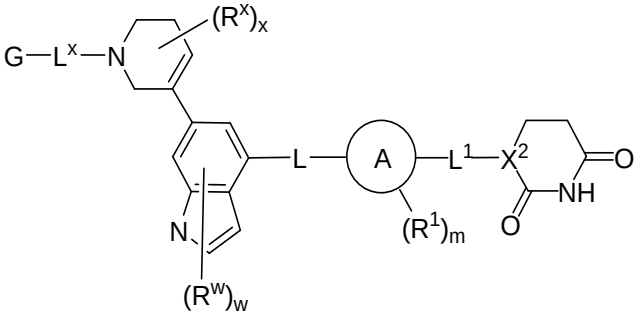
I-aa-44



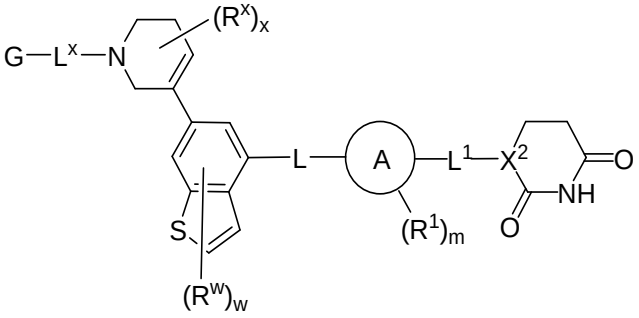
I-aa-45



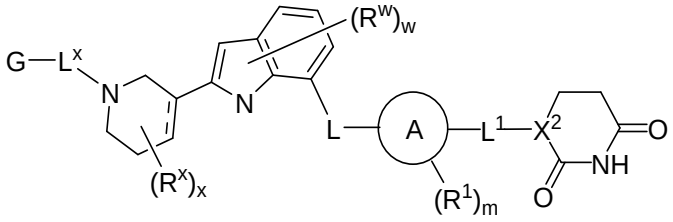
I-aa-46



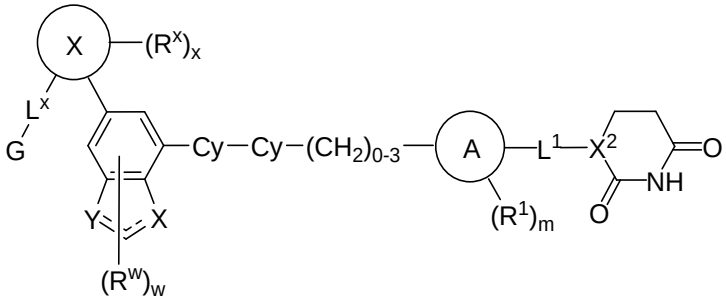
I-aa-47



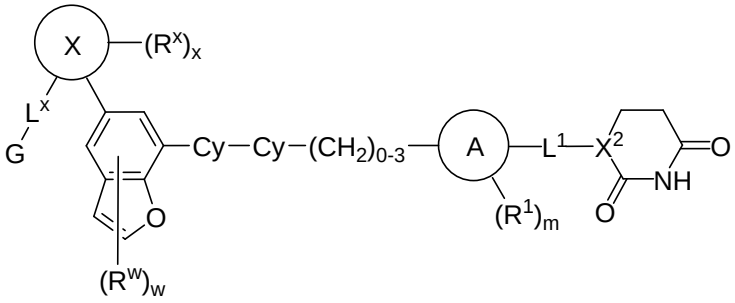
I-aa-48



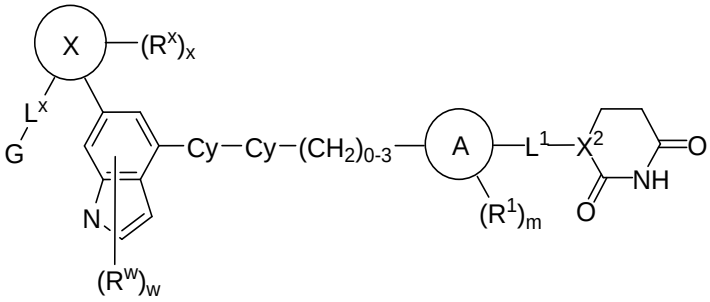
I-aa-49



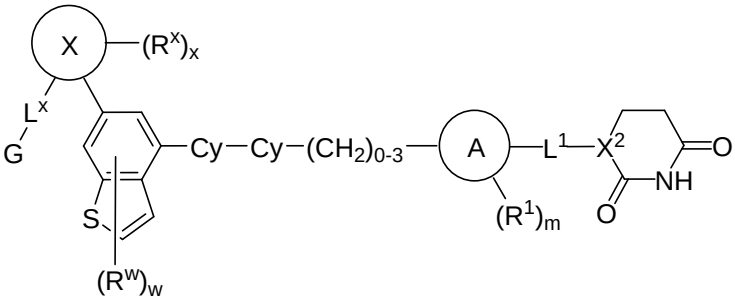
I-aa-50



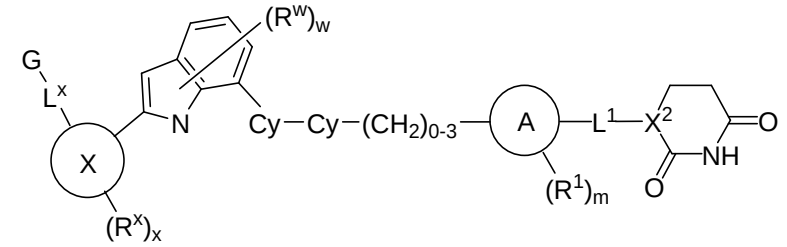
I-aa-51



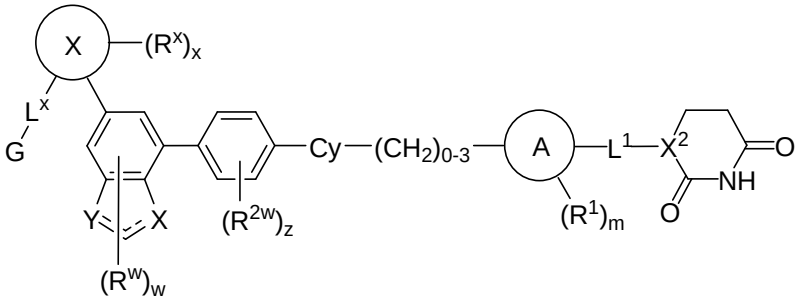
I-aa-52



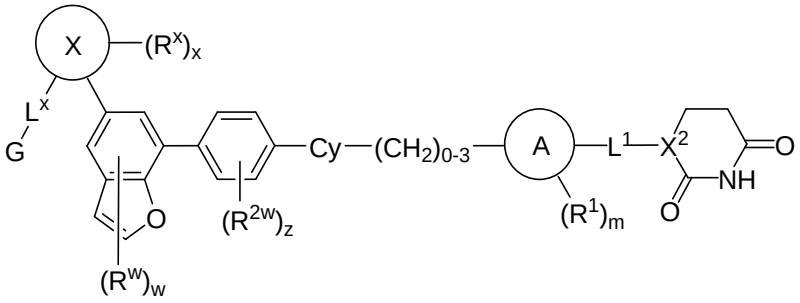
I-aa-53



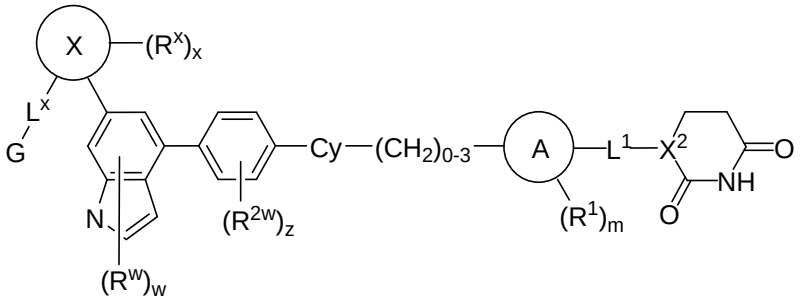
I-aa-54



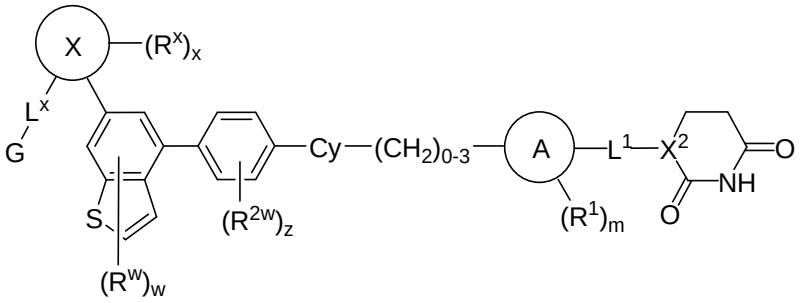
I-aa-55



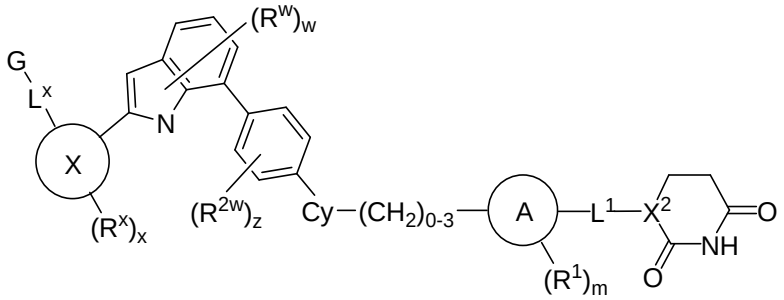
I-aa-56



I-aa-57



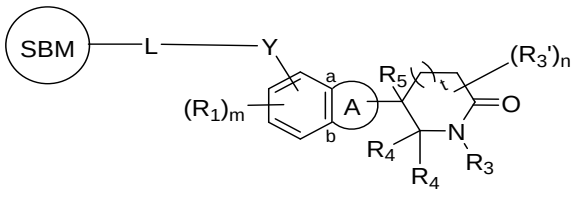
I-aa-58



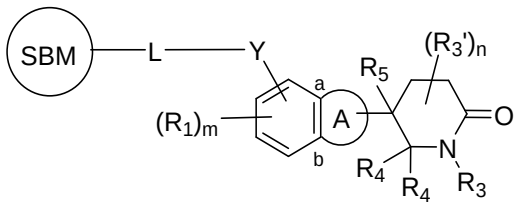
I-aa-59

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

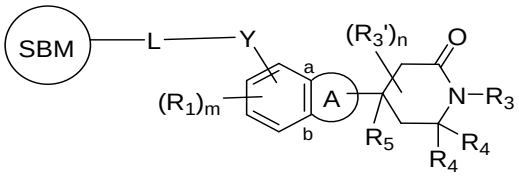
[00448] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón) formando así un compuesto de fórmula **I-oo-1**, **I-oo-2**, **I-oo-3**, **I-oo-4**, **I-oo-5**, **I-oo-6**, **I-oo-7**, **I-oo-8**, **I-oo-9**, o **I-oo-10** respectivamente:



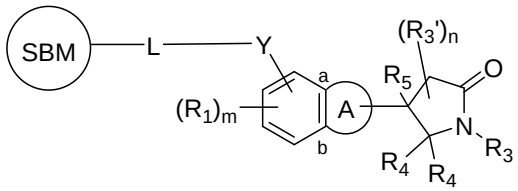
I-oo-1



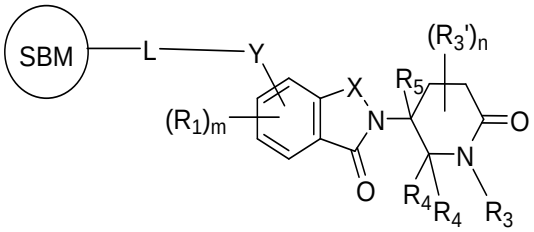
I-oo-2



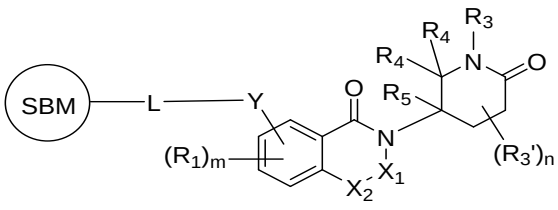
I-oo-3



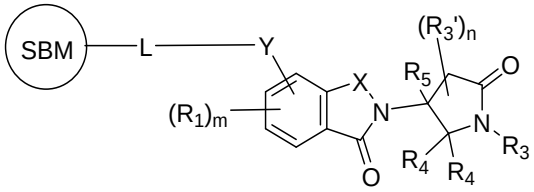
I-oo-4



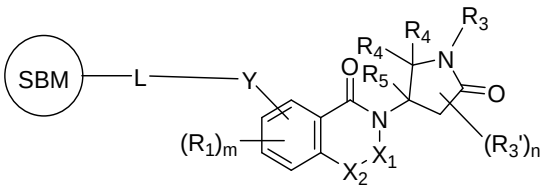
I-oo-5



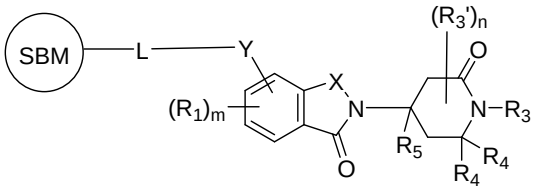
I-oo-6



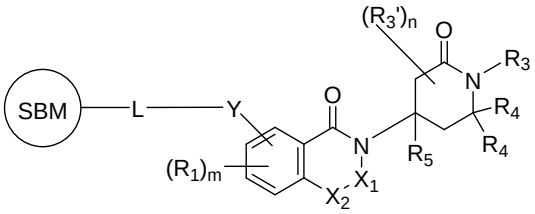
I-oo-7



I-oo-8

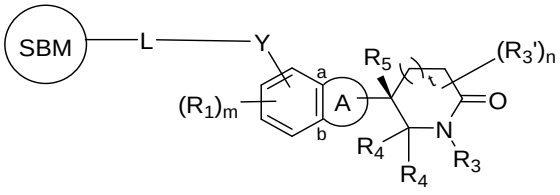


I-oo-9

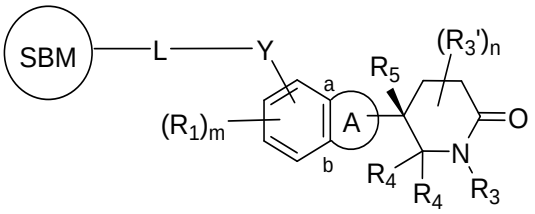


I-oo-10

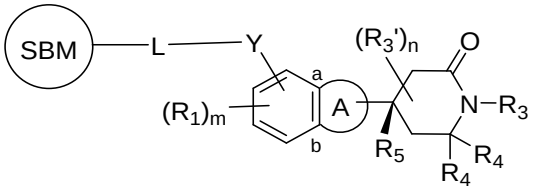
o un compuesto de fórmula **I-oo′-1**, **I-oo′-2**, **I-oo′-3**, **I-oo′-4**, **I-oo′-5**, **I-oo′-6**, **I-oo′-7**, **I-oo′-8**, **I-oo′-9**, o **I-oo′-10** respectivamente:



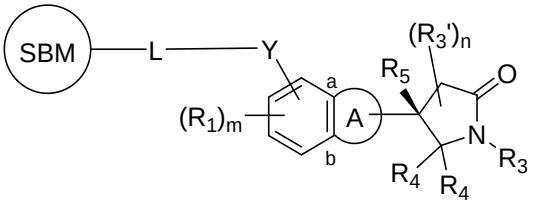
I-oo′-1



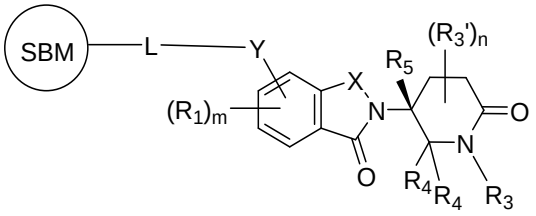
I-oo′-2



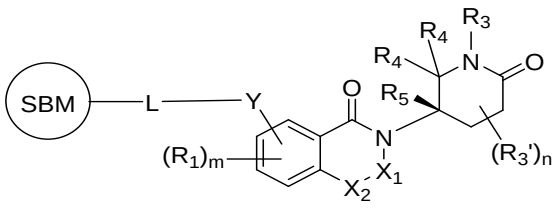
I-oo′-3



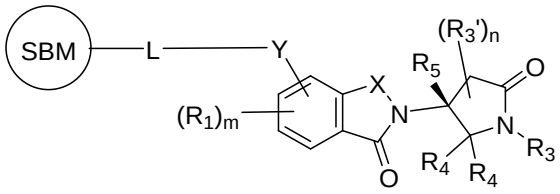
I-oo′-4



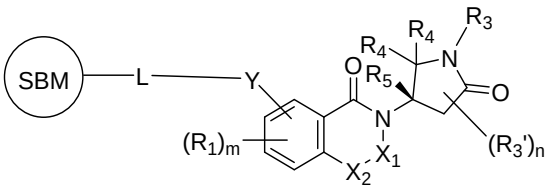
I-oo′-5



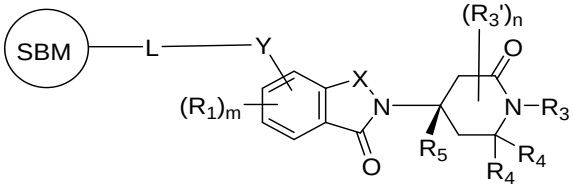
I-oo′-6



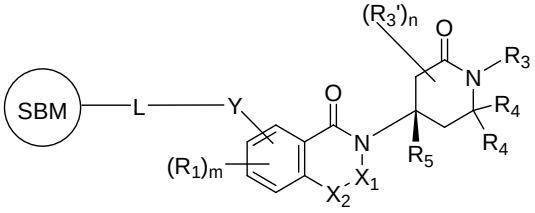
I-oo′-7



I-oo′-8

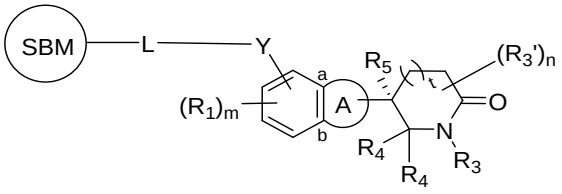


I-oo′-9

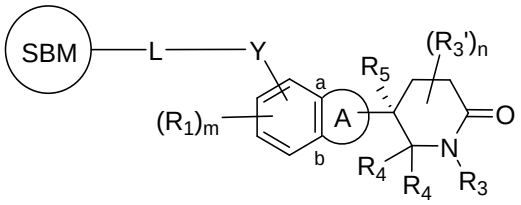


I-oo′-10

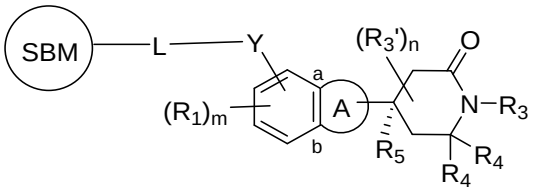
o un compuesto de fórmula I**I-oo″-1**, **I-oo″-2**, **I-oo″-3**, **I-oo″-4**, **I-oo″-5**, **I-oo″-6**, **I-oo″-7**, **I-oo″-8**, **I-oo″-9**, o **I-oo″-10** respectivamente:



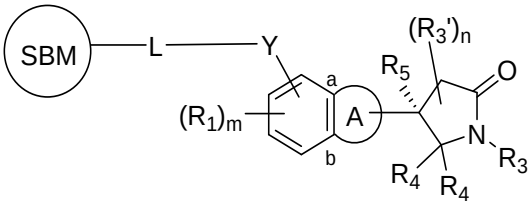
I-oo″-1



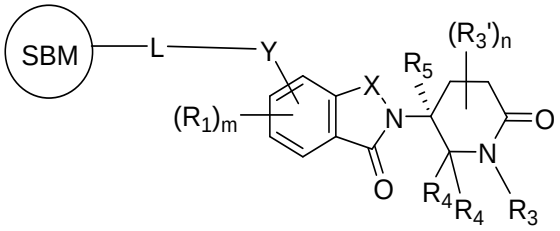
I-oo″-2



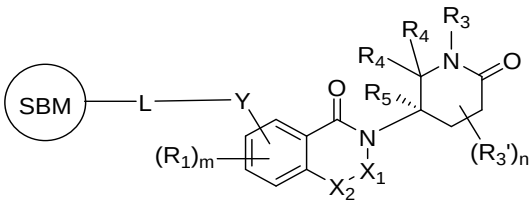
I-oo″-3



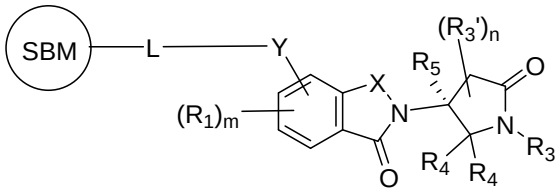
I-oo″-4



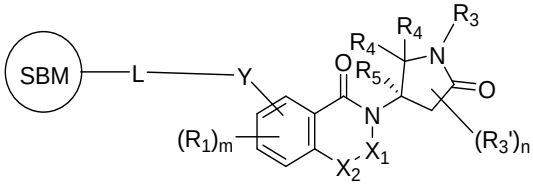
I-oo″-5



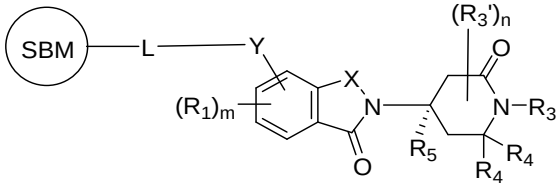
I-oo″-6



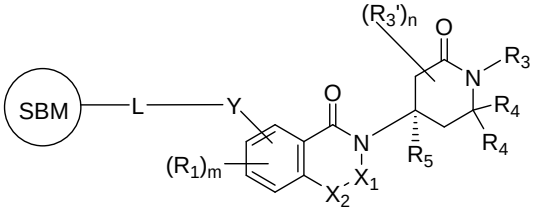
I-oo″-7



I-oo″-8

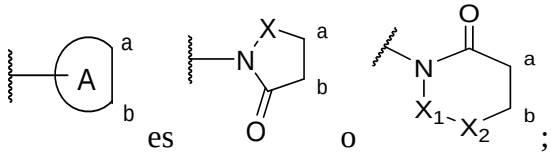


I-oo″-9



I-oo″-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



es o ;

Y es un enlace, Y_1, O, NH, NR_2, C(O)O, OC(O), C(O)NR_2', NR_2'C(O), Y_1—O, Y_1—NH, Y_1—NR_2, Y_1—C(O), Y_1—C(O)O, Y_1—OC(O), Y_1—C(O)NR_2', o Y_1—NR_2'C(O), en el que Y_1 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6;

X es C(O) o $C(R_3)_2$;

X_1-X_2 es $C(R_3)$═N o $C(R_3)_2$—$C(R_3)_2$;

cada R_1 es independientemente halógeno, nitro, NH_2, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, C(O)- alquilo C_1-C_6, C(O)- alquenilo C_2-C_6, C(O)- cicloalquilo C_3-C_8, o C(O) de 3 a 8 miembros, y R_2 es opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada uno de los cicloalquilos C_3-C_8, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_6-C_{10} o heteroarilos de 5 a 10 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, NH_2, CN, nitro, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6;

R_2' es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y R_2', cuando no es H, es opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada uno de los cicloalquilos C_3-C_8, heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros, arilos C_6-C_{10} o heteroarilos de 5 a 10 miembros es opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes halógenos, NH_2, CN, nitro, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;

cada R_3 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R_3' es independientemente alquilo C_1-C_3;

cada R_4 es independientemente H o alquilo C_1-C_3; o dos R_4, junto con el átomo de carbono al que están acoplados, forman C(O), un carbociclo C_3-C_6, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O;

R_5 es H, alquilo C_1-C_3, F, o Cl;

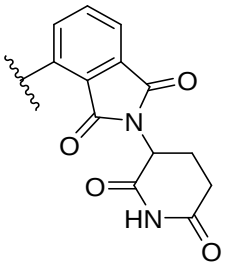
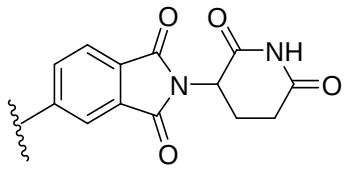
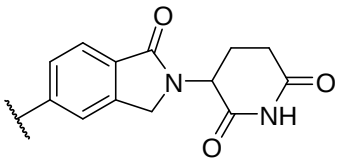
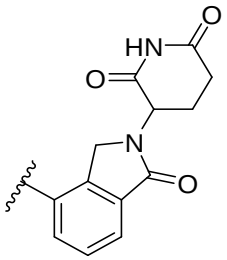
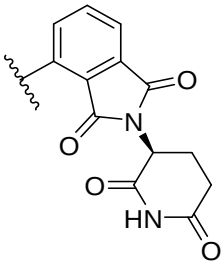
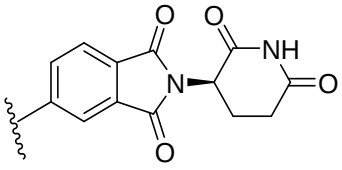
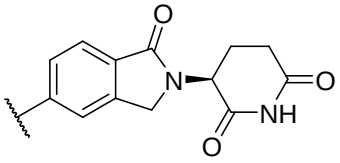
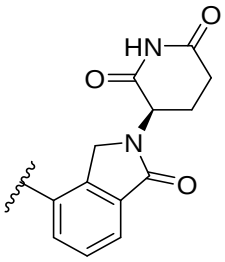
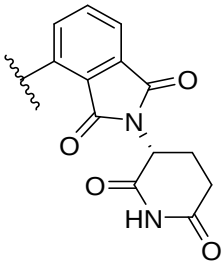
cada R_a es independientemente H o alquilo C_1-C_6;

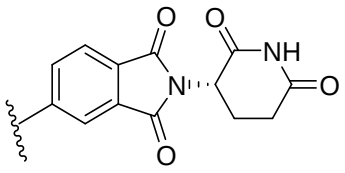
R_b es H o tosilo;

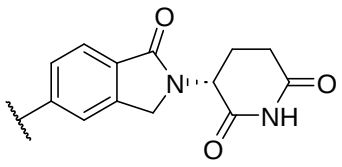
t es 0 o 1;

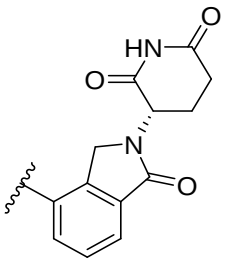
m es 0, 1, 2 o 3; y

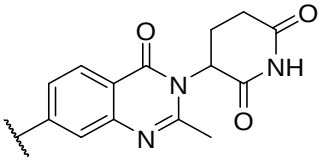
n es 0, 1 o 2.

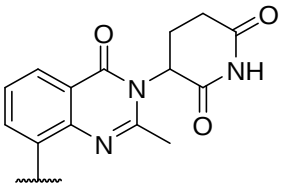
[00449] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es



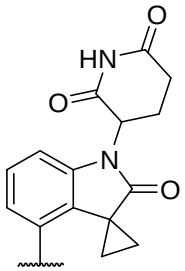
. En algunas realizaciones, LBM es 

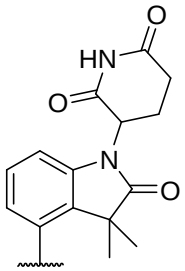
. En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

.

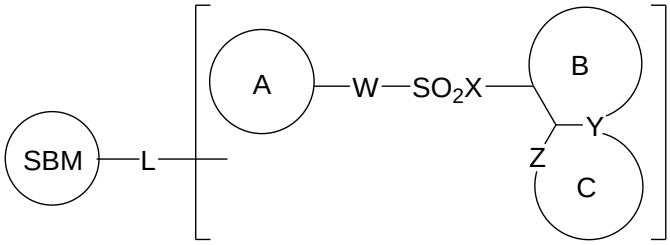
[00450] En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

.

[00451] En algunas realizaciones, el LBM se selecciona entre los de la **Tabla 1**.

[00452] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón), formando así un compuesto de fórmula **I-uu:**



I-uu

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

A representa un anillo aromático monocíclico o bicíclico que puede estar sustituido;

B representa un anillo hidrocarbonado insaturado de seis miembros o un heterociclo insaturado de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno como heteroátomo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

C representa un heterociclo de cinco miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que pueden estar sustituidos;

W representa un enlace simple o un grupo representado por la fórmula -CH=CH-;

X representa un grupo representado por la fórmula -N(R^1)- u oxígeno;

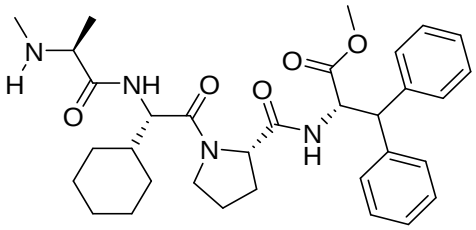
Y representa el carbono o el nitrógeno;

Z representa un grupo representado por la fórmula -N(R^2)- o nitrógeno; y

R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa hidrógeno o alquilo inferior;

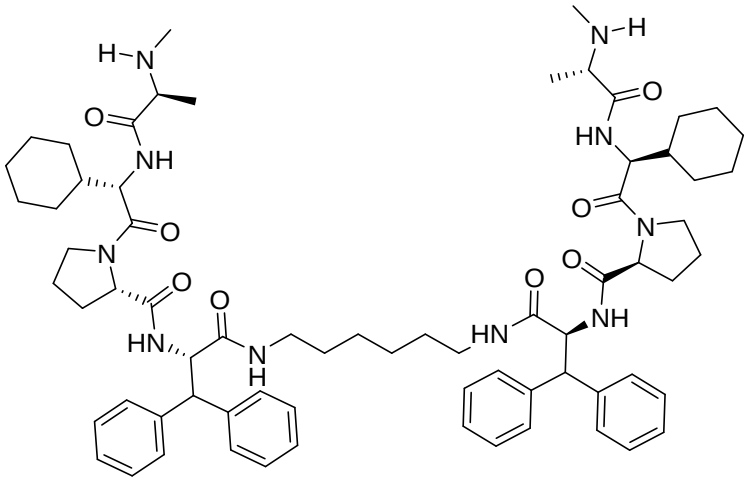
como se describen y definen en el documento US 5,721,246, cuya totalidad se incorpora al presente documento por referencia.

[00453] En algunas realizaciones, LBM es una fracción de unión a Ubiquitina ligasa IAP E3 recitada en Varfolomeev, E. *et al., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis,* Cell, 2007, 131(4): 669-81, tal como, por ejemplo:

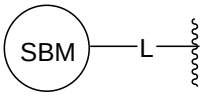


, y

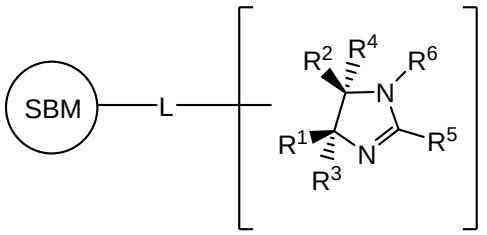
MV1



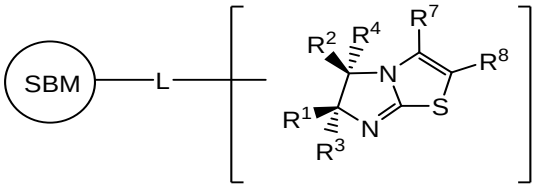
BV6

en el que  está acoplado a un átomo modificable de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre.

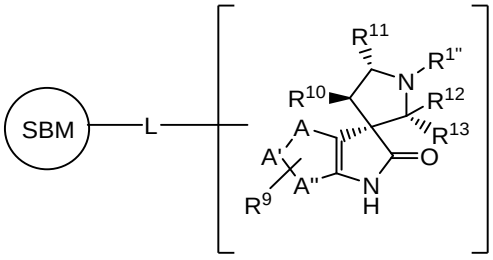
[00454] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa E3 de MDM2 (es decir, doble minuto humano 2 o HDM2) formando así un compuesto de fórmula **I-aaa-1, I-aaa-2, I-aaa-3, I-aaa-4, I-aaa-5, I-aaa-6, I-aaa-7, I-aaa-8, I-aaa-9, I-aaa-10, I-aaa-11, I-aaa-12, I-aaa-13, I-aaa-14, I-aaa-15, I-aaa-16, I-aaa-17, o I-aaa-18** respectivamente:



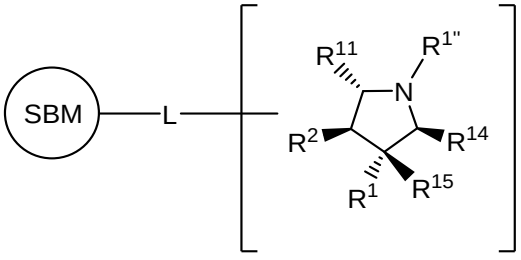
I-aaa-1



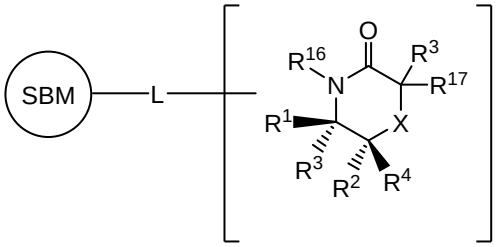
I-aaa-2



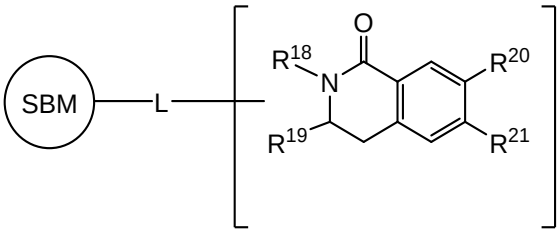
I-aaa-3



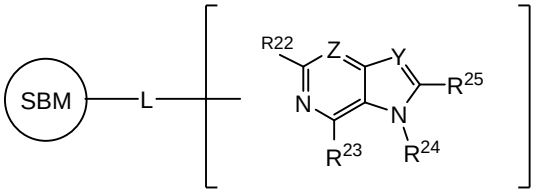
I-aaa-4



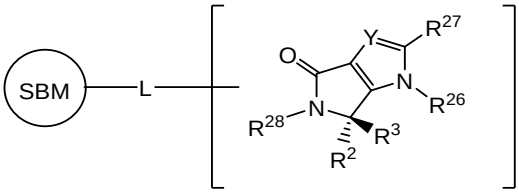
I-aaa-5



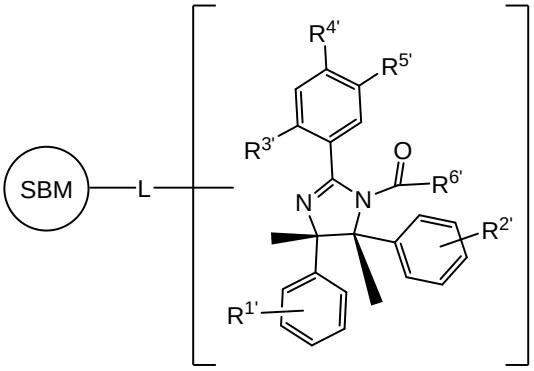
I-aaa-6



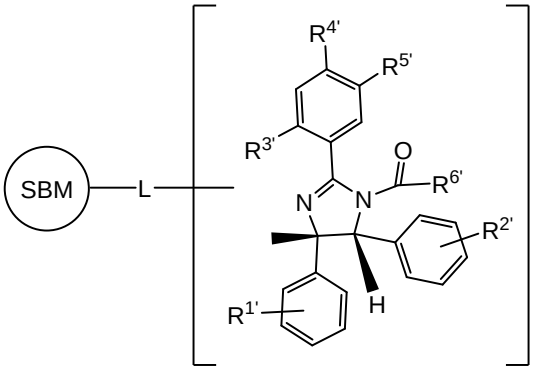
I-aaa-7



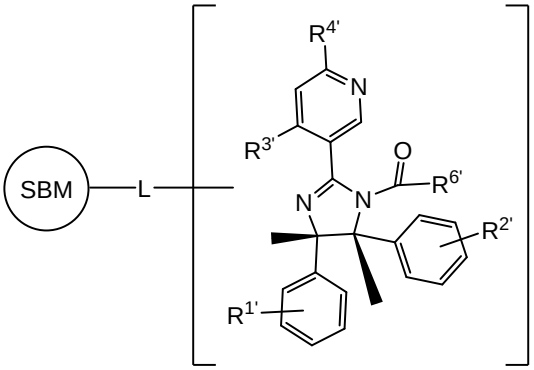
I-aaa-8



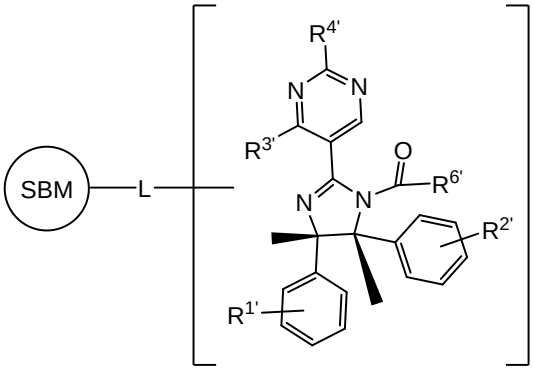
I-aaa-9



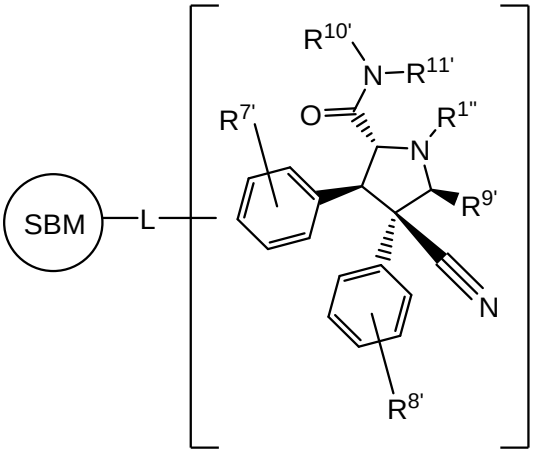
I-aaa-10



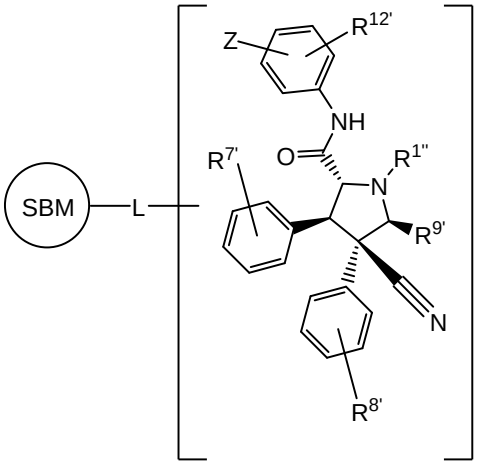
I-aaa-11



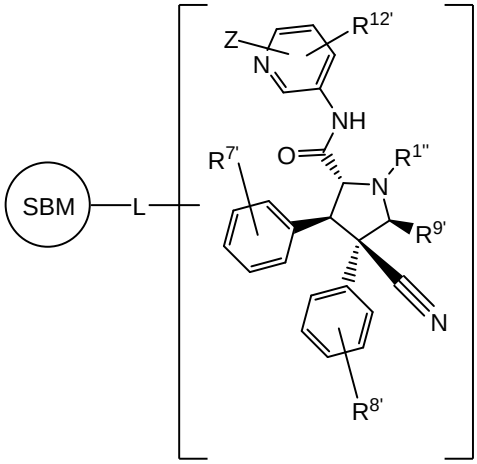
I-aaa-12



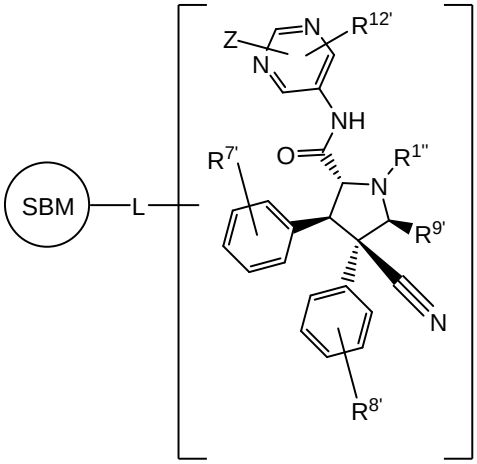
I-aaa-13



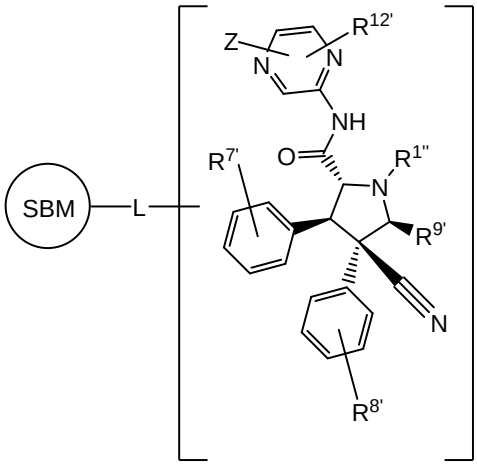
I-aaa-14



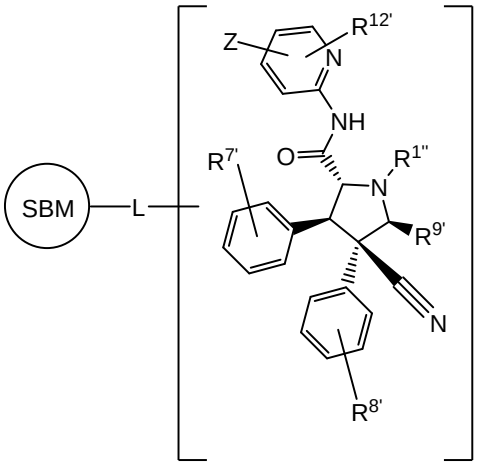
I-aaa-15



I-aaa-16



I-aaa-17



I-aaa-18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

X se selecciona entre -CR_2-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, y -NR-;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Y y Z se seleccionan independientemente entre -CR= y -N=;

El Anillo W es un anillo fusionado seleccionado de benzo y un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^1 y R^2 son independientemente un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un arilo de 5-10 miembros y un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6};

R^5 se selecciona entre un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un arilo de 5-10 miembros, y un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^6 se selecciona entre hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR, y -$C(O)NR_2$;

R^7 se selecciona entre hidrógeno y R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^8 se selecciona entre -C(O)R y R^A;

R^9 es un mono-, bi- o trisustituyente en el Anillo W, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente de halógeno y un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido;

R^{10} se selecciona entre un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un arilo de 5-10 miembros y un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{11} es -C(O)OR o -$C(O)NR_2$;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R^A, o:

R^{12} y R^{13} se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{14} es R^A;

R^{15} es -CN;

R^{16} se selecciona entre R^A, -OR, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)R, $-(CR_2)_{0-6}$-C(O)OR, $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$N(R)S(O)_2R$, $-(CR_2)_{0-6}$-$S(O)_2NR_2$;

R^{17} es seleccionado de $-(CR_2)_{0-6}$-$C(O)NR_2$;

R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R^A;

R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^A, halógeno y -OR, o:

R^{20} y R^{21} se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5-7 miembros parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo fusionado de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{22}, R^{23} ,R^{25}, y R^{27} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^A, halógeno, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-NR_2$, -OR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$;

R^{24}, R^{26}, y R^{28} se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, y $-S(O)_2NR_2$;

$R^{1'}$ y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente entre halógeno, -C≡CR, -CN, $-CF_3$, y $-NO_2$;

$R^{3'}$ es -OR;

$R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, R^A, -CN, $-CF_3$, $-NR_2$, -OR, -SR, y $-S(O)_2R$;

$R^{7'}$ es un mono-, bi- o trisustituyente, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente entre halógeno;

$R^{8'}$ es un mono-, bi- o trisustituyente, en el que cada uno de los sustituyentes se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, RA, -CN, -C≡CR, $-NO_2$ y -OR;

$R^{9'}$ es R^A;

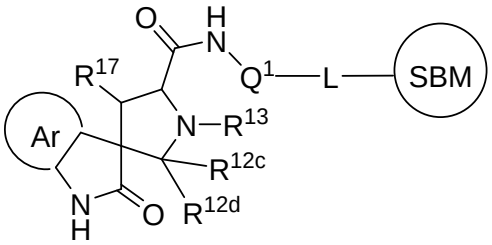
Z^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno y -OR;

$R^{10'}$ y $R^{11'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y R^A;

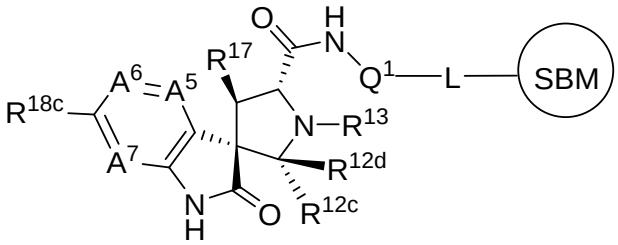
$R^{12'}$ se selecciona entre -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, y -S(O)R; y

$R^{1''}$ se selecciona entre hidrógeno y R^A;

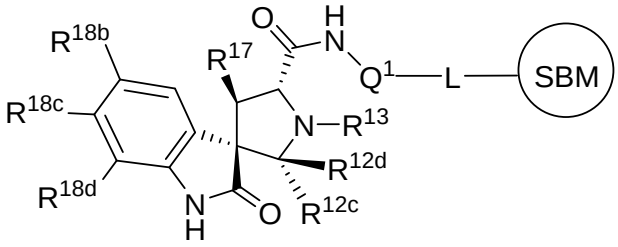
[00455] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ligasa E3 de MDM2 (es decir, doble minuto humano 2 o HDM2) formando así un compuesto de fórmula **I-aaa-19**, **I-aaa-20**, o **I-aaa-21** respectivamente.



I-aaa-19



I-aaa-20



I-aaa-21

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

$R^{1''}$ se selecciona entre hidrógeno y R^A;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^{10} se selecciona entre un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un arilo de 5-10 miembros y un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y R^A, o:

R^{12} y R^{13} se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

A^5 se selecciona entre -C(R^{18a})= y -N=;

A^6 se selecciona entre -C(R^{18b})= y -N=;

A^7 se selecciona entre -C(R^{18d})= y -N=;

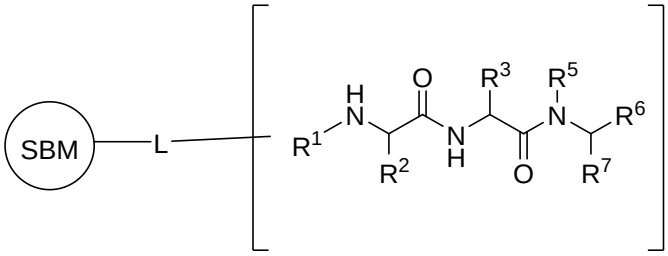
R^{18a}, R^{18b}, R^{18c}, y R^{18d} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, R^A y -OR;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

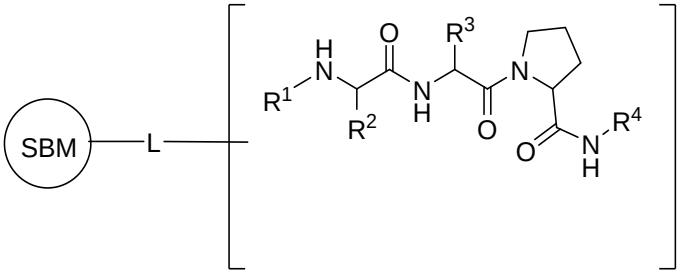
El Anillo W es un anillo fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de benzo y un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

Q^1 es un grupo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de alquilenilo, fenilenilo, heteroarilenilo, cicloalquilenilo y heterociclenilo.

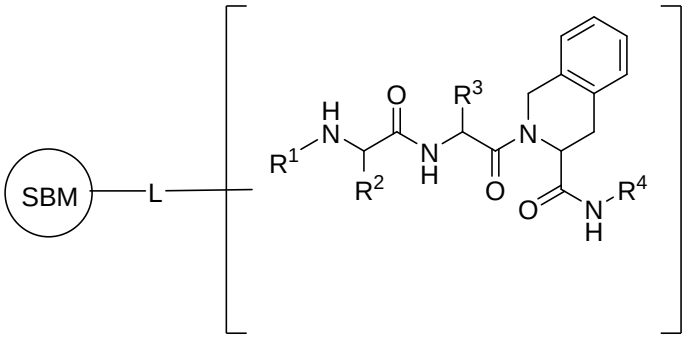
[00456] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a IAP ubiquitina ligasa E3, formando así un compuesto de fórmula **I-bbb-1**, **I-bbb-2**, **I-bbb-3**, o **I-bbb-4** respectivamente:



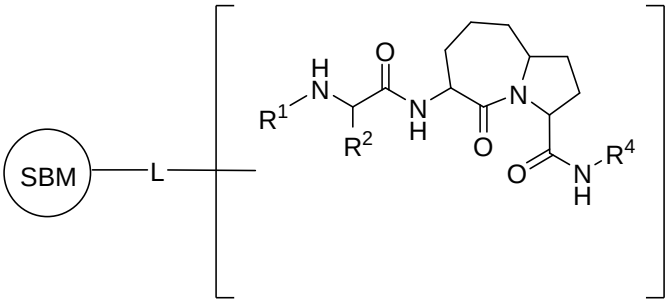
I-bbb-1



I-bbb-2



I-bbb-3



I-bbb-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

R^1 se selecciona entre el grupo de H y alquilo;

R^2 se selecciona entre el grupo de H y alquilo;

R^3 se selecciona entre el grupo de H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo, o -C(O)NH-R^4, donde R^4 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquiloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes como se describe anteriormente;

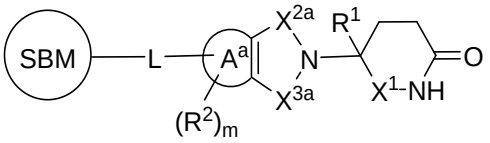
R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo de H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o anillos fusionados; y

R^7 se selecciona del grupo de cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido además con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo o (hetero)arilo, o -C(O)NH-R^4, donde R^4 se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido además con 1-3 sustituyentes como se ha

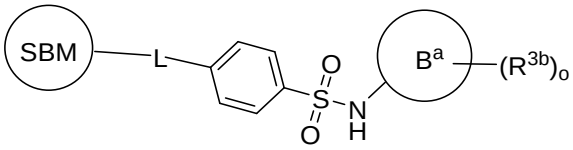
descrito anteriormente,

como se define y describe en los documentos WO 2017/011590 y US 2017/0037004, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

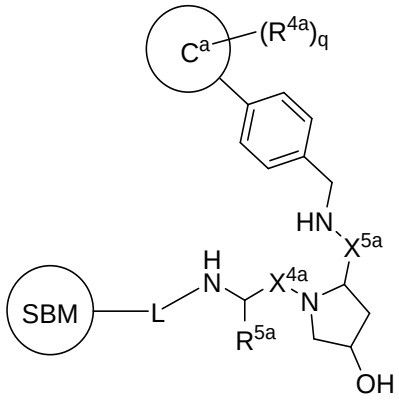
[00457] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón), una fracción de unión a DCAF15 ubiquitina ligasa E3, o una fracción de unión a VHL ubiquitina ligasa E3; formando así un compuesto de fórmula **I-ccc-1**, **I-ccc-2**, o **I-ccc-3**:



I-ccc-1

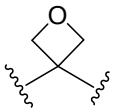


I-ccc-2

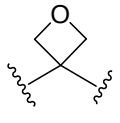


I-ccc-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, y en el que:

cada uno de X^1, X^{2a} y X^{3a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-;

cada uno de X^{4a} y X^{5a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre $–CH_2–$, –C(O)–, –

C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $-R^6$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6};

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo B^a se selecciona entre un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo C^a es un arilo seleccionado de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

o es 0, 1, 2, 3 o 4;

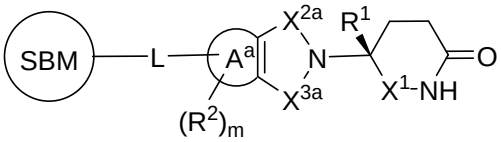
q es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

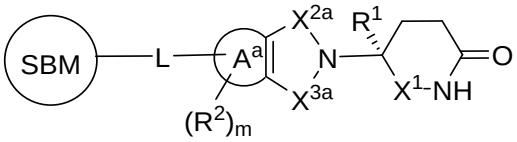
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios

para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00458] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I-ccc-1**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón) formando así un compuesto de fórmula **I-ccc′-1** o **I-ccc′′-1**:



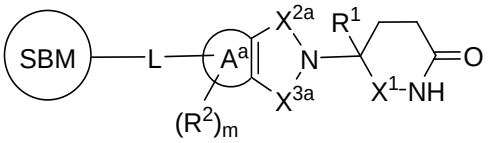
I-ccc′-1



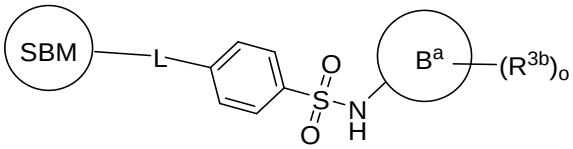
I-ccc′′-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM, L, Anillo A^a, A^a, X^1, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 y m son como se describen anteriormente.

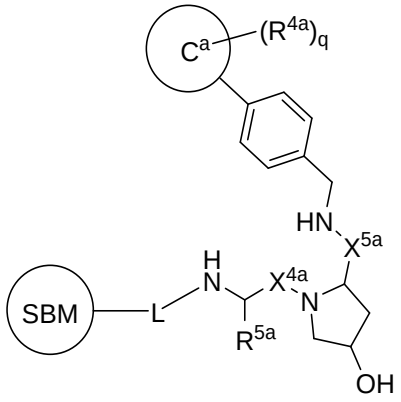
[00459] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón), una fracción de unión a DCAF15 ubiquitina ligasa E3, o una fracción de unión a VHL ubiquitina ligasa E3; formando así un compuesto de fórmula **I-ccc-1'**, **I-ccc-2'**, o **I-ccc-3'**:



I-ccc-1'

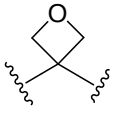


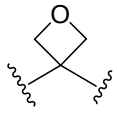
I-ccc-2'



I-ccc-3'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, y en el que:

cada uno de X^1, X^{2a} y X^{3a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-;

cada uno de X^{4a} y X^{5a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2, R^{3b}y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $-R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$; o:

dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6};

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo B^a se selecciona entre un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

El Anillo C^a es un arilo seleccionado de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

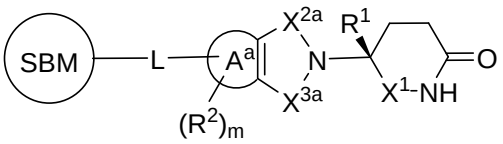
o es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3 o 4; y

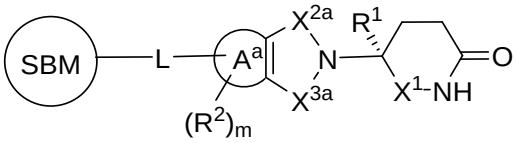
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00460] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-ccc-1',** en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (cereblón), formando así un compuesto de fórmula **I-ccc′-1' o I-ccc′′-1':**



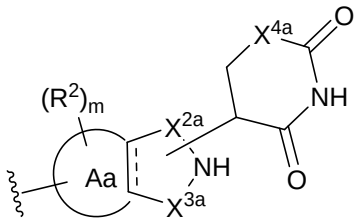
I-ccc′-1'



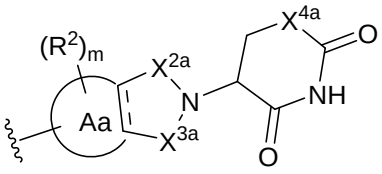
I-ccc′′-1'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM, L, Anillo A^a, A^a, X^1, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 y m son como se describen anteriormente.

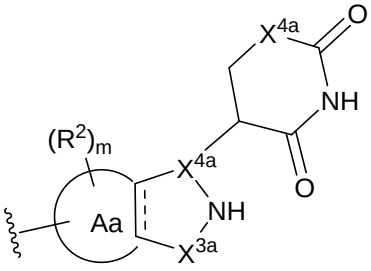
[00461] En algunas realizaciones, LBM es de fórmula **I-ccc-A**, **I-ccc-B**, o **I-ccc-C**:



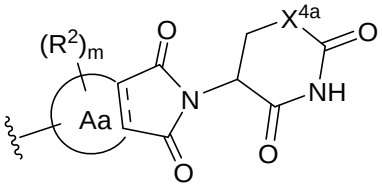
I-ccc-A



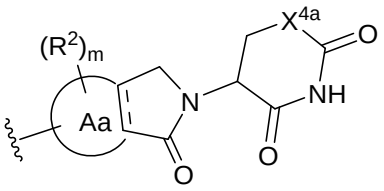
I-ccc-B



I-ccc-C



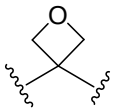
I-ccc-D

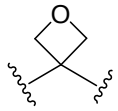


I-ccc-E

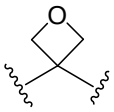
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que los anillos A^a, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 y m son como se definen y se describen anteriormente; y:

X^{4a} es CH, CR, o N.

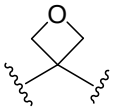
[00462] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de X^1, X^{2a}, y X^{3a} es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-.

[00463] En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-.

[00464] En algunas realizaciones, X^1 se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00465] En algunas realizaciones, X^{2a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-. En algunas realizaciones, X^{2a} es -C(O)-.

[00466] En algunas realizaciones, X^{2a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

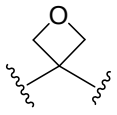
[00467] En algunas realizaciones, X^{3a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–,  , $-CR_2CR_2$, -N=CR-, o -CR=CR-. En algunas realizaciones, X^{3a} es -C(O)-.

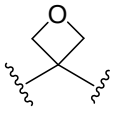
[00468] En algunas realizaciones, X^{2a} y X^{3a} son -C(O)-. En algunas realizaciones, X^{2a} es -C(O)-; y X^{3a} es $–CH_2–$.

[00469] En algunas realizaciones, X^{3a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

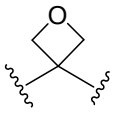
[00470] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^{4a} es CH, CR o N. En

algunas realizaciones, X^{4a} es CH. En algunas realizaciones, X^{4a} es CR. En algunas realizaciones, X^{4a} es N.

[00471] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de X^4 y X^5 es independientemente una fracción bivalente seleccionada entre $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00472] En algunas realizaciones, X^{4a} es $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00473] En algunas realizaciones, X^{4a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00474] En algunas realizaciones, X^{5a} es $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00475] En algunas realizaciones, X^{5a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00476] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[00477] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[00478] En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00479] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00480] En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno, $-R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00481] En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00482] En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos

intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros.

[00483] En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del Anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00484] En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un benzo opcionalmente sustituido.

[00485] En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R^2 del anillo A^a se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00486] En algunas realizaciones, R^2 se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00487] En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno, $-R^6$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$.

[00488] En algunas realizaciones, R^{3b} es metilo.

[00489] En algunas realizaciones, R^{3b} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00490] En algunas realizaciones, R^{4a} es hidrógeno, $-R^6$, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$.

[00491] En algunas realizaciones, R^{4a} es metilo.

[00492] En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00493] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6}.

[00494] En algunas realizaciones, R^{5a} es *t*-butilo.

[00495] En algunas realizaciones, R^{5a} se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00496] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento,

[00497] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 8-15 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00498] En algunas realizaciones, R^6 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00499] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-15 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00500] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un

heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00501] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,5 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00502] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,5,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00503] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00504] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 5,6,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00505] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado 6,5,6 fusionado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00506] En algunas realizaciones, R^6 es un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 14 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno,

oxígeno y azufre.

[00507] En algunas realizaciones, R^6 es o un heteroarilenilo tricíclico de 10-15 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00508] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00509] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico 5,6,5 fusionado saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,5 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00510] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico 5,5,6 fusionado saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00511] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 13 miembros que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00512] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico 5,6,6 fusionado saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 5,6,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00513] En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico 6,5,6 fusionado saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente

insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 1-5 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^6 es un heteroarilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 6,5,6 miembros fusionados que tiene 3 heteroátomos de nitrógeno.

[00514] En algunas realizaciones, R^6 se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00515] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado de arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5-7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5-7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

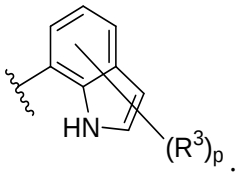
[00516] En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un arilo fusionado de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un carbociclilo fusionado parcialmente saturado de 5 a 7 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un heterociclilo fusionado parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un heteroarilo fusionado de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00517] En algunas realizaciones, el Anillo A^a es un fenilo fusionado.

[00518] En algunas realizaciones, el Anillo A^a se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00519] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B^a se selecciona entre un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00520] En algunas realizaciones, el Anillo B^a es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo B^a es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00521] En algunas realizaciones, el Anillo B^a es 

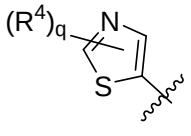
.

[00522] En algunas realizaciones, el Anillo B^a se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00523] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo C^a se selecciona entre un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5

miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00524] En algunas realizaciones, el Anillo C^a es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el Anillo C^a es un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00525] En algunas realizaciones, el Anillo C^a es 

.

[00526] En algunas realizaciones, el Anillo C^a se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00527] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00528] En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4.

[00529] En algunas realizaciones, m se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00530] En algunas realizaciones, o se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00531] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, o es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00532] En algunas realizaciones, o es 0. En algunas realizaciones, o es 1. En algunas realizaciones, o es 2. En algunas realizaciones, o es 3. En algunas realizaciones, o es 4.

[00533] En algunas realizaciones, o se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00534] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, q es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00535] En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4.

[00536] En algunas realizaciones, q se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

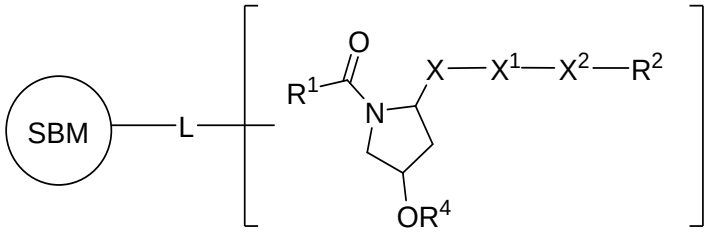
[00537] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o: dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00538] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es fenilo. En algunas realizaciones, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones,

R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00539] En algunas realizaciones, R se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00540] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de VHL, formando así un compuesto de fórmula **I-ddd:**



I-ddd

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, y en el que:

X es -C(O)-, -C(O)NR-, -SO_2-, -SO_2NR-, o un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido;

X^1 es un grupo bivalente seleccionado de un enlace covalente, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -NR-, -S(O)-, o -SO_2-;

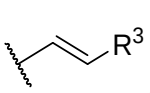
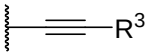
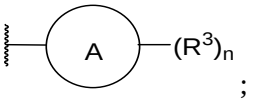
X^2 es un grupo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C_{1-6} saturado o insaturado, fenilenilo, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros o carbociclilenilo espirocíclico o heterociclilenilo con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^1 es R^A, -$C(R)_2R^A$, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$C(R)_2$OR, -$C(R)_2N(R)_2$, -$C(R)_2$NRC(O)R, -$C(R)_2$NRC(O)$N(R)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)$N(R)_2$, o -$NRSO_2$R;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se unen opcionalmente con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros opcionalmente sustituido o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^A es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -CN,  ,  , o  ;

El Anillo A es un anillo seleccionado de fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,o un monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 4 a 9 miembros o carbociclilo espirocíclico o heterociclilo con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

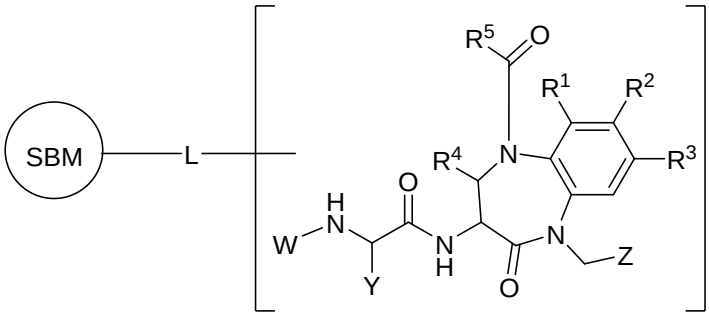
cada uno de R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR,

$-C(R)_2NRC(O)R$, $-C(R)_2NRC(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)(R)_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)N(R)_2$, $-OP(O)(N(R)_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-NP(O)(R)_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)N(R)_2$, $-N(R)P(O)(N(R)_2)_2$, $-N(R)SO_2R$, o R^A; o dos grupos R^3 se unen opcionalmente para formar un anillo fusionado arilo o parcialmente insaturado de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^4 es hidrógeno, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-(CR_2)_{1-3}OP(O)R_2$, $-(CR_2)_{1-3}OP(O)(OR)_2$, o R^A;

n es 0, 1, 2, 4, o 5.

[00541] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a IAP, formando así un compuesto de fórmula **I-fff:**



I-fff

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

W se selecciona entre H y alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con 1-3 átomos de deuterio;

Y es alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con OR^6;

R^l, R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre H y ciano;

R^4 es alquilo inferior;

R^5 se selecciona entre el grupo a) alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con SO_2R^6 y OR^6, b) heterociclilo, y c) arilo que opcionalmente puede estar sustituido con $C(O)R^7$, halo y ciano;

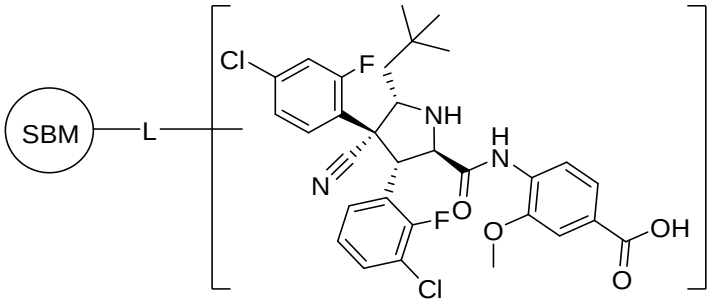
Z se selecciona entre el grupo a) arilo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo inferior, OR^6, halógeno y arilo que opcionalmente puede estar sustituido con halógeno, b) heteroarilo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo inferior, cicloalquilo, OR^6, halógeno, oxo y arilo que opcionalmente puede estar sustituido con ciano, y c) arilo fusionado con heterociclilo, en el que el arilo opcionalmente puede estar sustituido con OR^6 y halógeno, y el heterociclilo opcionalmente puede estar sustituido con oxo, y d) heterociclilo;

R^6 se selecciona entre H y alquilo inferior que opcionalmente puede estar sustituido con halógeno y deuterio; y

R^7 es alquilo inferior,

como se describe y se define en WO 2014/044622, US 2015/0225449. WO 2015/071393, y US 2016/0272596, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

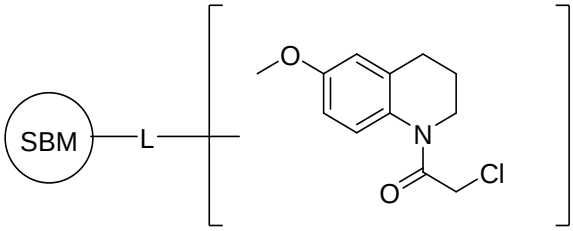
[00542] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a MDM2, formando así un compuesto de fórmula **I-ggg**:



I-ggg

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, como se describe y se define en Hines, J. et al., *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

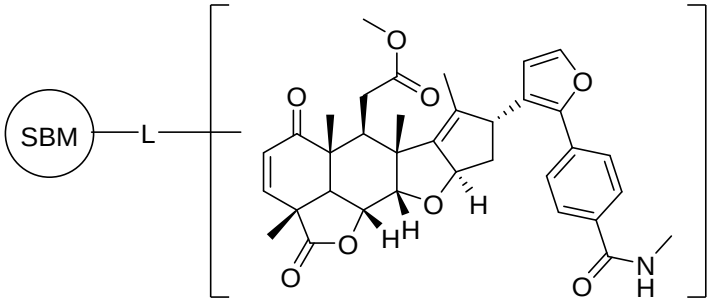
[00543] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a DCAF16, formando así un compuesto de fórmula **I-hhh:**



I-hhh

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, como se describen y se definen en Zhang, X. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804), la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

[00544] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a RNF114, formando así un compuesto de fórmula **I-iii:**

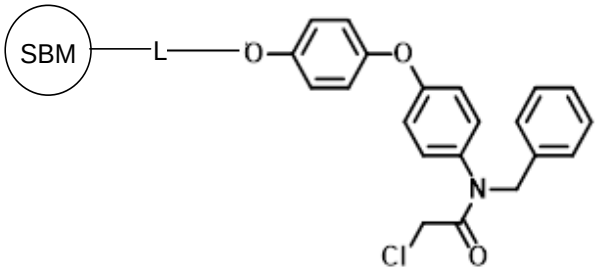


I-iii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente

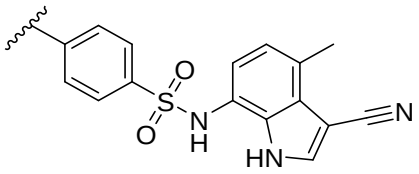
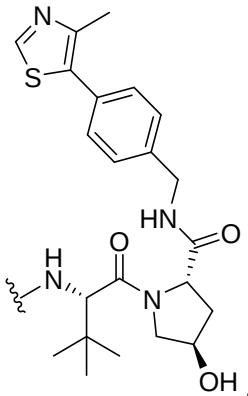
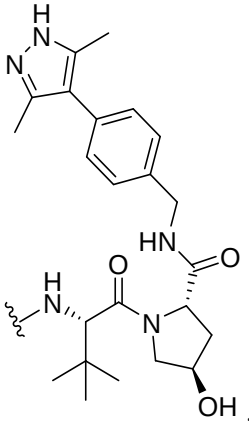
y se describen en las realizaciones del presente documento, como se describen y se definen en Spradin, J.N. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998), la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

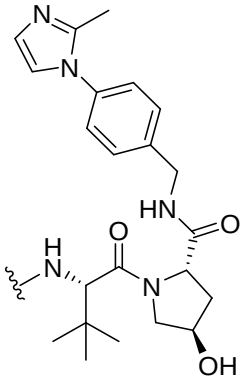
[00545] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a RNF4, formando así un compuesto de fórmula **I-jjj:**



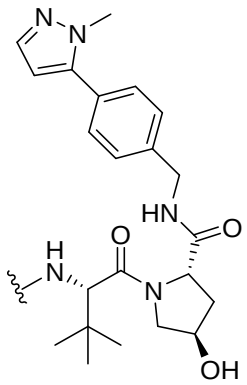
I-jjj

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, como se describen y se definen en Ward, C.C., et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125), la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

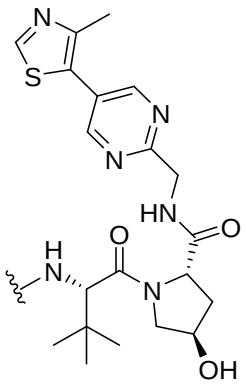
[00546] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En



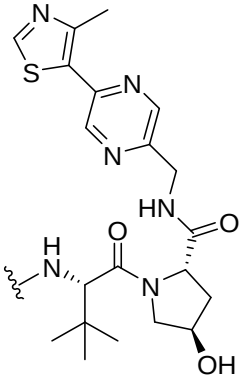
algunas realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es



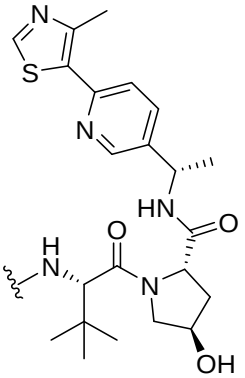
. En algunas realizaciones, LBM es



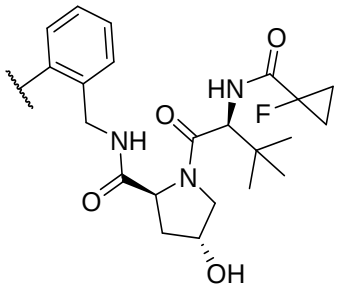
. En algunas realizaciones,



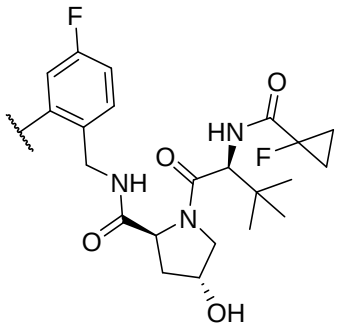
LBM es . En algunas realizaciones, LBM es



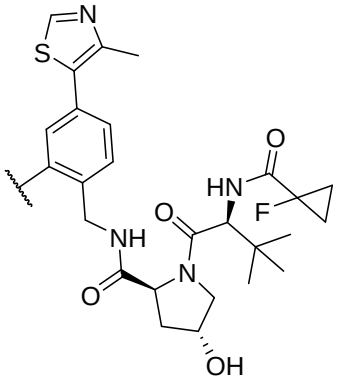
. En algunas



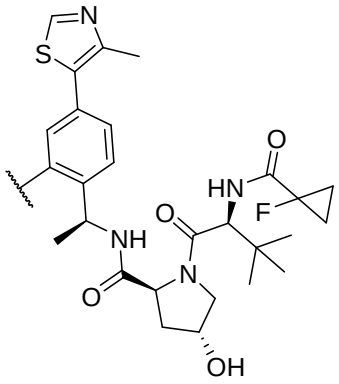
realizaciones, LBM es . En algunas realizaciones, LBM es



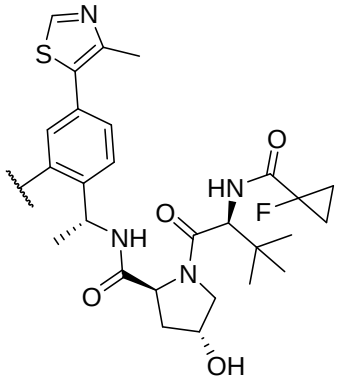
. En algunas realizaciones, LBM es



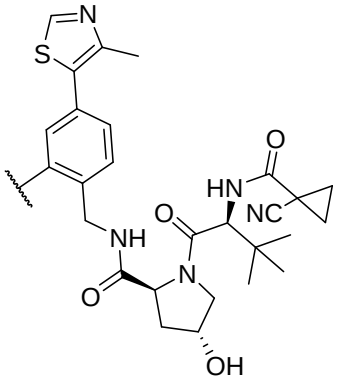
. En algunas realizaciones, LBM es



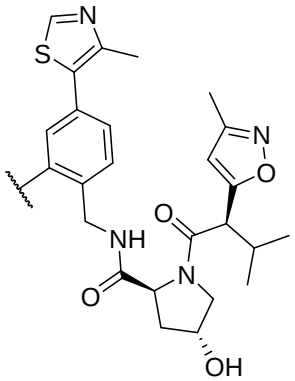
. En algunas realizaciones, LBM es



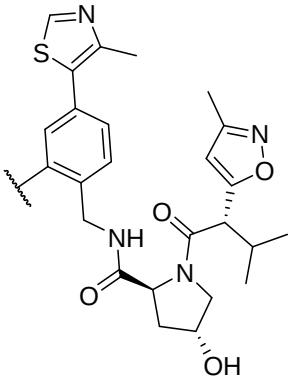
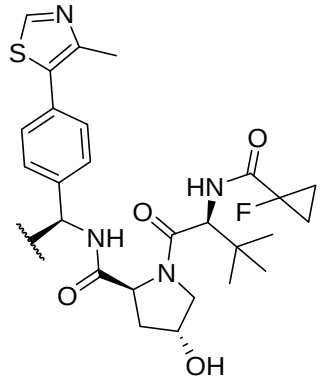
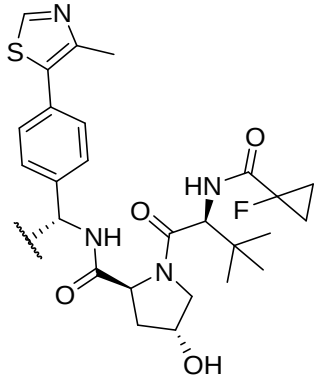
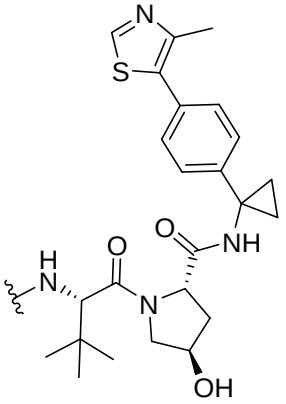
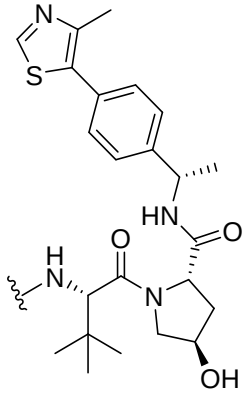
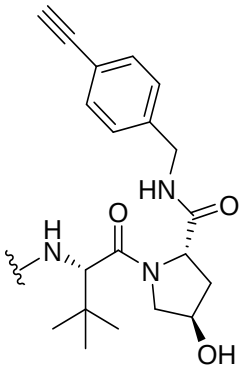
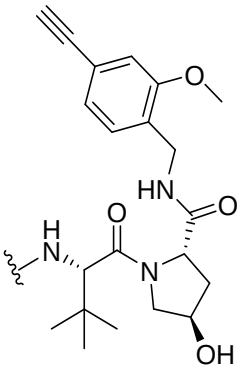
. En algunas realizaciones, LBM es

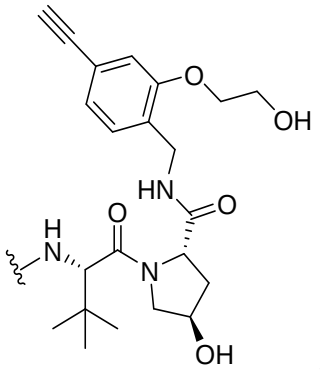
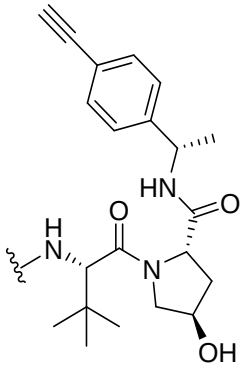
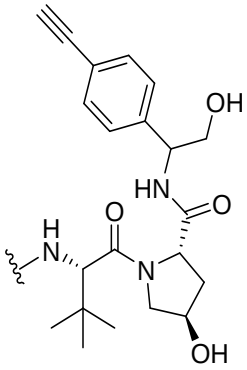
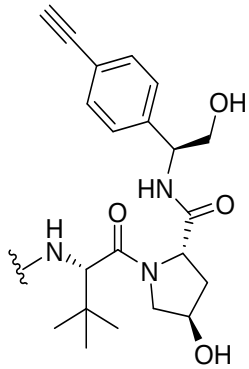
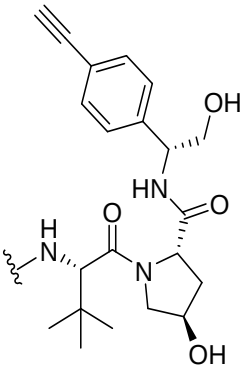
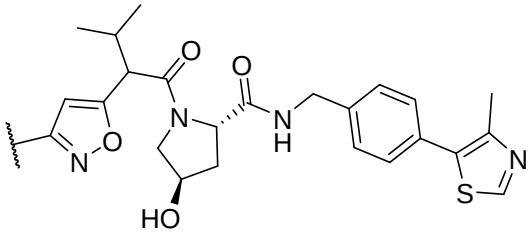
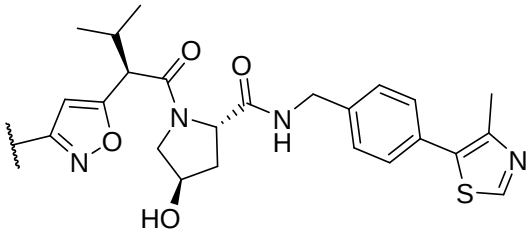


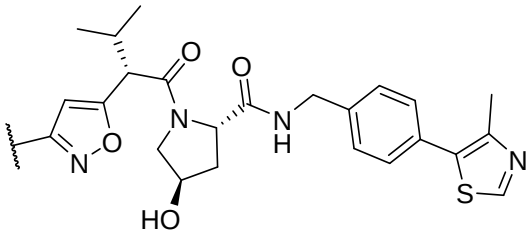
. En algunas realizaciones, LBM es



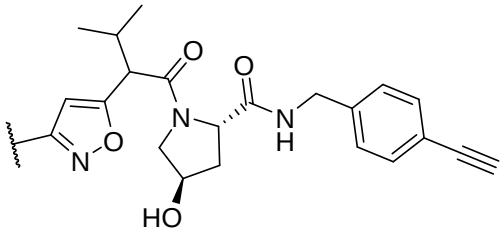
. En algunas realizaciones, LBM es


. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En algunas realizaciones, LBM es 
. En

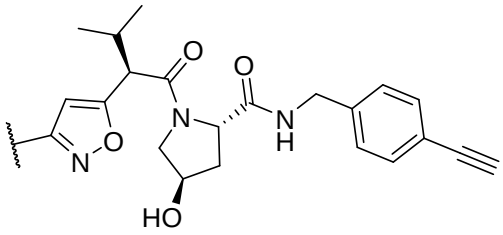
algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es



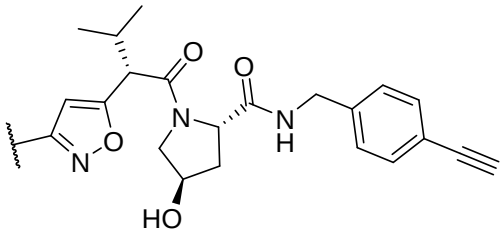
. En algunas realizaciones, LBM es



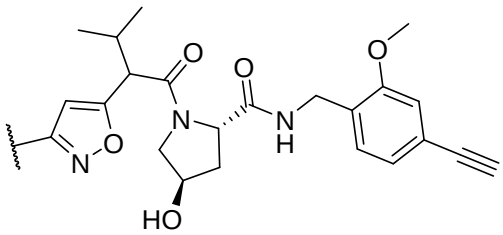
. En algunas realizaciones, LBM es



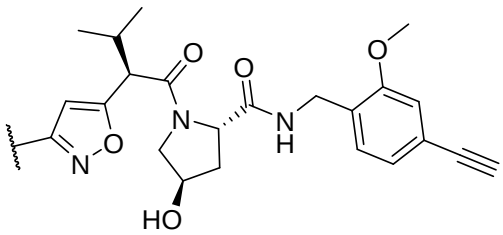
. En algunas realizaciones, LBM es



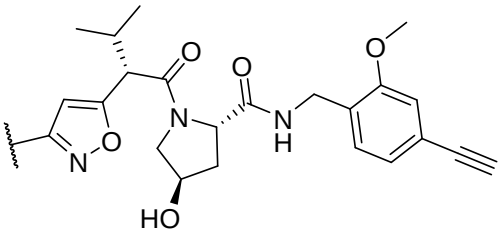
. En algunas realizaciones, LBM es



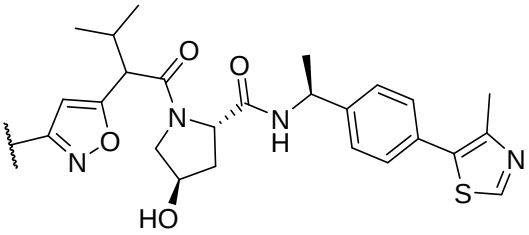
. En algunas realizaciones, LBM es



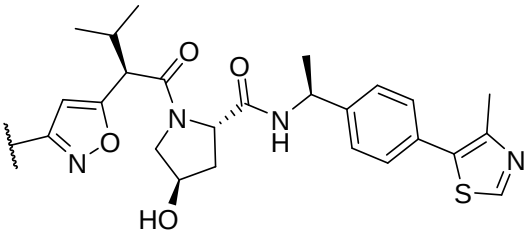
. En algunas realizaciones, LBM es



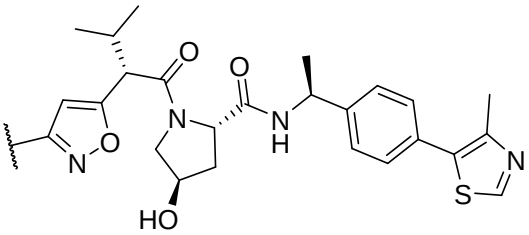
. En algunas realizaciones, LBM es



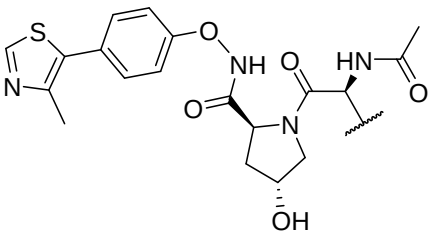
. En algunas realizaciones, LBM es



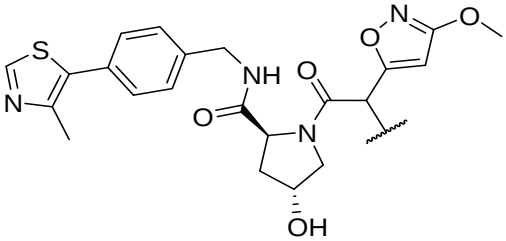
. En algunas realizaciones, LBM es



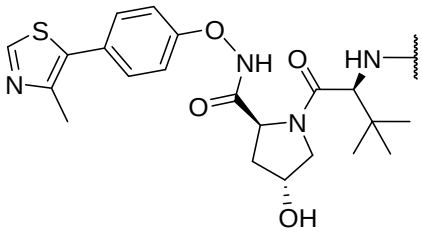
. En algunas realizaciones, LBM es



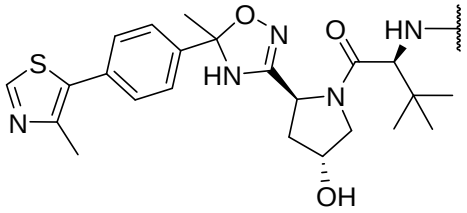
. En algunas realizaciones, LBM es



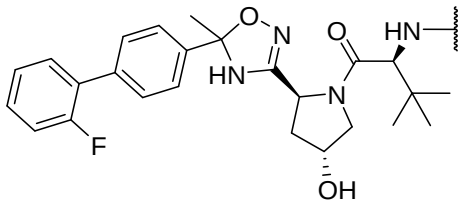
. En algunas realizaciones, LBM es



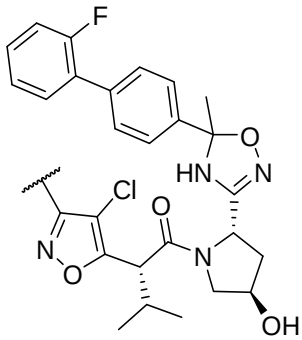
. En algunas realizaciones, LBM es



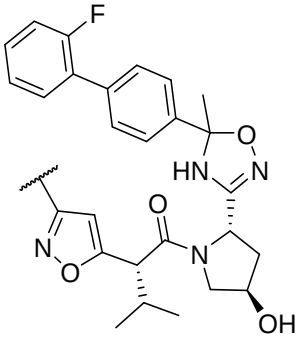
. En algunas realizaciones, LBM es



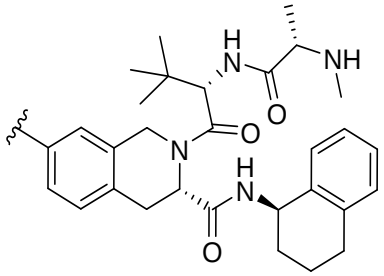
. En algunas realizaciones, LBM es



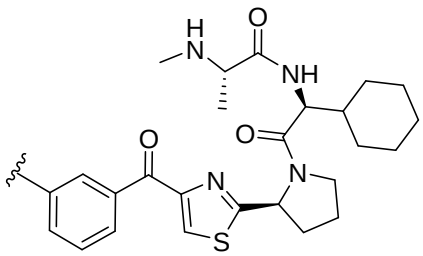
. En algunas realizaciones, LBM es



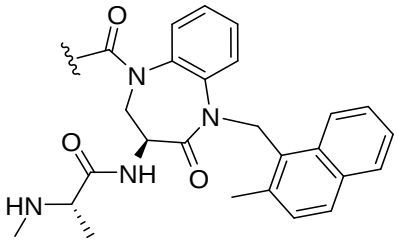
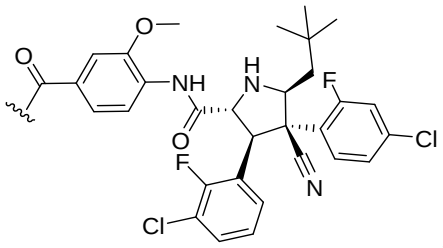
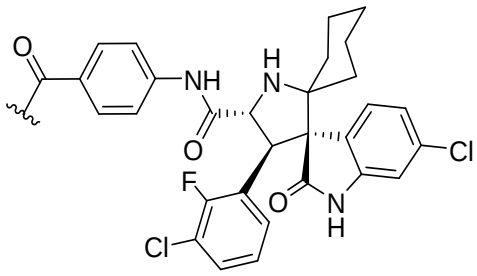
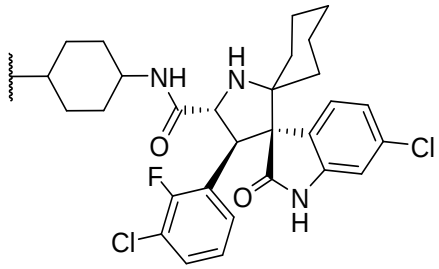
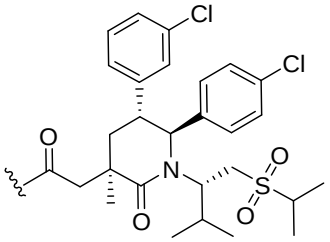
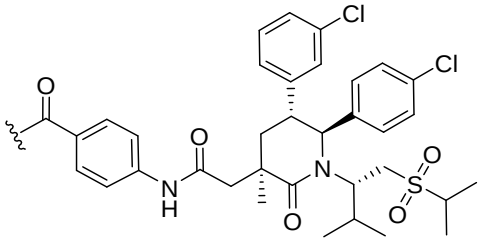
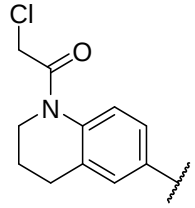
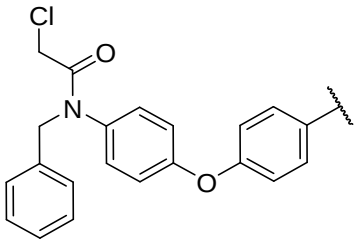
. En algunas realizaciones, LBM es

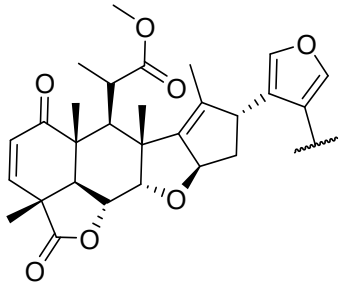
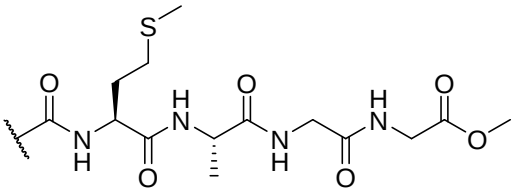
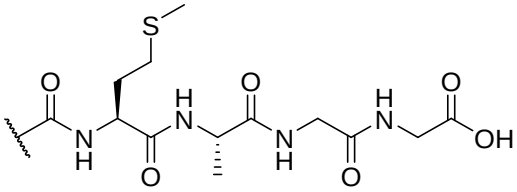
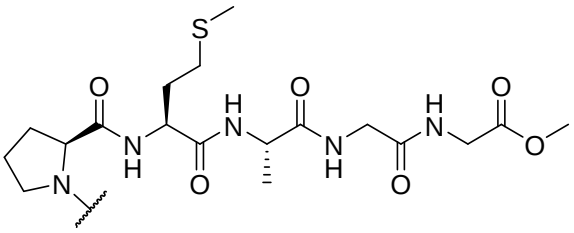
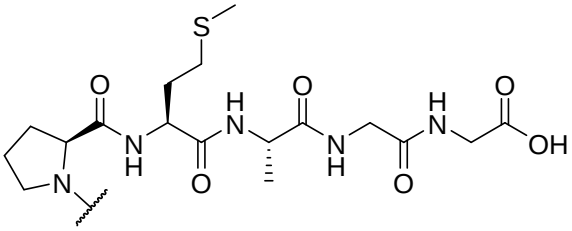
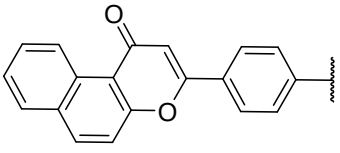
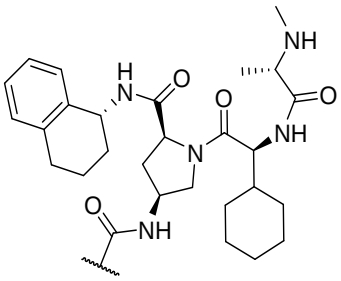


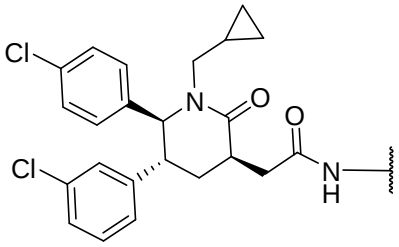
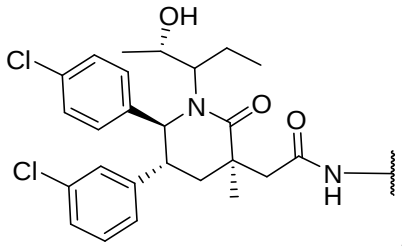
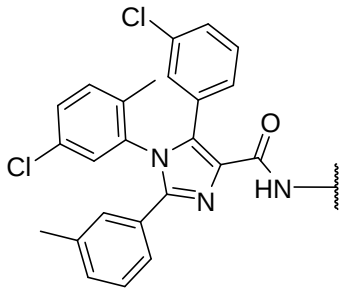
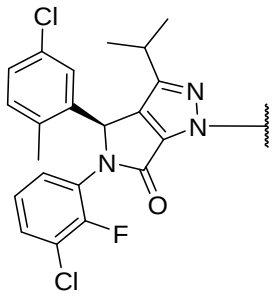
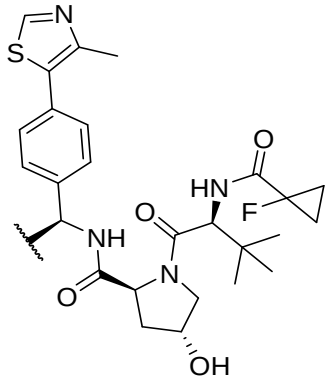
. En algunas realizaciones, LBM es



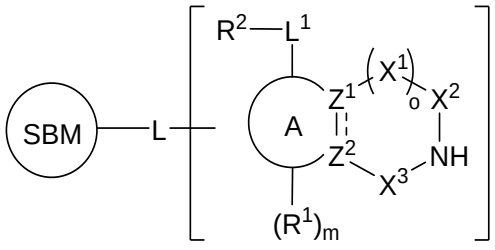
.

En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas

realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas

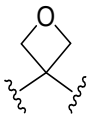
realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

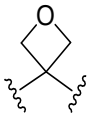
[00547] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de CRBN, formando así un compuesto de fórmula **I-qqq:**



I-qqq

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y describen en las realizaciones del presente documento, en el que:

cada X^1 es independientemente $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  ;

X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

El Anillo A es un anillo fusionado seleccionado de benzo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$;

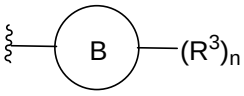
cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-CF_2R$, $-CR_2F$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$; o

dos grupos R^1 se unen opcionalmente para formar un anillo fusionado de arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o

nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^2 se selecciona entre  o hidrógeno;

El Anillo B es fenilo, un anillo mono- o bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el Anillo B es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

cada R^3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, y $-SiR_3$;

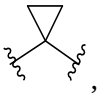
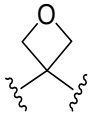
cada R^4 se selecciona independientemente entre un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

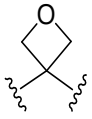
---- es un enlace simple o doble;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

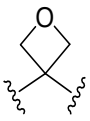
o es 0, 1, o 2.

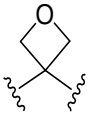
[00548] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento cada X^1 es independientemente un enlace covalente, $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  .

[00549] En algunas realizaciones, X^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, X^1 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es -O-. En algunas realizaciones, X^1 es -NR-. En algunas realizaciones, X^1 es $-CF_2-$. En algunas realizaciones, X^1 es  . En algunas realizaciones, X^1 es -C(O)-. En algunas realizaciones, X^1 es -C(S)-. En algunas realizaciones, X^1 es  .

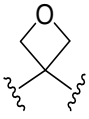
[00550] En determinadas realizaciones, X^1 se seleccionan entre los que se muestran en los compuestos

de la **Tabla 1.**

[00551] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  .

[00552] En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente -C(O)-. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente -C(S)-. En algunas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente  .

[00553] En determinadas realizaciones, X^2 y X^3 son independientemente seleccionados de los indicados en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00554] Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento,X^4 es un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CR_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  .

[00555] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

[00556] En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono. En algunas realizaciones, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono.

[00557] En determinadas realizaciones, Z^1 y Z^2 se seleccionan independientemente entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00558] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A es un anillo fusionado seleccionado de benzo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00559] En algunas realizaciones, el Anillo A es benzo. En algunas realizaciones, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00560] En determinadas realizaciones, el Anillo A se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00561] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada bivalente C_{1-3} lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas de forma independiente y opcionalmente por -O-, -

S-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CRF-, -CF_2-, -NR-, o -$S(O)_2$-.

[00562] En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente lineal o ramificada saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CRF-, -CF_2-, -NR-, o -$S(O)_2$-.

[00563] En algunas realizaciones, L^1 es -C(O)-.

[00564] En determinadas realizaciones, L^1 se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00565] Como se ha definido anteriormente y descrito en el presente documento, cada R^1 se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -CF_2R, -CF_3, -$CR_2(OR)$, -$CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -$Si(OR)R_2$, y -SiR_3, o dos grupos R^1 se toman opcionalmente juntos para formar un anillo fusionado de arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

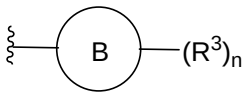
[00566] En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es deuterio. En algunas realizaciones, R^1 es R^4. En algunas realizaciones, R^1 es halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es –CN. En algunas realizaciones, R^1 es -NO_2. En algunas realizaciones, R^1 es –OR. En algunas realizaciones, R^1 es –SR. En algunas realizaciones, R^1 es -NR_2. En algunas realizaciones, R^1 es -$S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es -$S(O)_2NR_2$.. En algunas realizaciones, R^1 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -CF_2R. En algunas realizaciones, R^1 es -CF_3. En algunas realizaciones, R^1 es -$CR_2(OR)$. En algunas realizaciones, R^1 es -$CR_2(NR_2)$. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^1 es -$C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^1 es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -$OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -$C(S)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^1 es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^1 es -$N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -$N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^1 es -$OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -$OP(O)(OR)_2$,. En algunas realizaciones, R^1 es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -$Si(OR)R_2$. En algunas realizaciones, R^1 es -SiR_3. En algunas realizaciones, dos grupos R^1 se unen opcionalmente para formar un anillo fusionado de arilo o parcialmente insaturado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

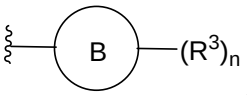
[00567] En determinadas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente entre los que se

muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00568] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00569] En algunas realizaciones, R es hidrógeno. En algunas realizaciones, R es un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00570] Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, R^2 se selecciona entre  o hidrógeno.

[00571] En algunas realizaciones R^2 es  . En algunas realizaciones R^2 es hidrógeno.

[00572] En determinadas realizaciones R^2 se selecciona entre los indicados en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00573] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo B es fenilo, un anillo mono- o bicíclico carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que el Anillo B es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00574] En algunas realizaciones, el Anillo B es fenilo. En algunas realizaciones, el Anillo B es un

anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros o carbocíclico o heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el Anillo B es opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00575] En determinadas realizaciones, el Anillo B se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00576] Como se ha definido anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^3 se selecciona independientemente entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, y $-SiR_3$.

[00577] En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es deuterio. En algunas realizaciones, R^3 es R^4. En algunas realizaciones, R^3 es halógeno. En algunas realizaciones, R^3 es –CN. En algunas realizaciones, R^3es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^3 es –OR. En algunas realizaciones, R^3 es –SR. En algunas realizaciones, R^3 es $-NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^3 es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es $-CF_2R$. En algunas realizaciones, R^3es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^3 es $-CR_2(OR)$. En algunas realizaciones, R^3 es $-CR_2(NR_2)$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R^3 es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R^3 es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R^3 es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, R^3 es $-SiR_3$.

[00578] En determinadas realizaciones, R^3 se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00579] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00580] En algunas realizaciones, R^4 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo

heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00581] En determinadas realizaciones, R4 se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00582] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, ---- es un enlace simple o doble.

[00583] En algunas realizaciones, ---- es un enlace simple. En algunas realizaciones, ---- es un enlace doble.

[00584] En determinadas realizaciones, ---- se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00585] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00586] En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4.

[00587] En determinadas realizaciones, m se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00588] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00589] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4.

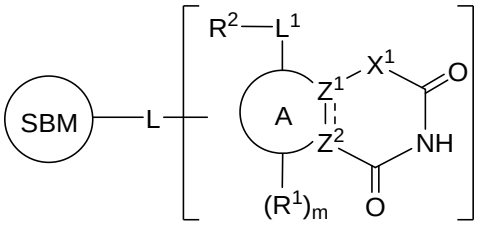
[00590] En determinadas realizaciones, n se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

[00591] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, o es 0, 1 o 2.

[00592] En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

[00593] En determinadas realizaciones, o se selecciona entre los que se muestran en los compuestos de la **Tabla 1.**

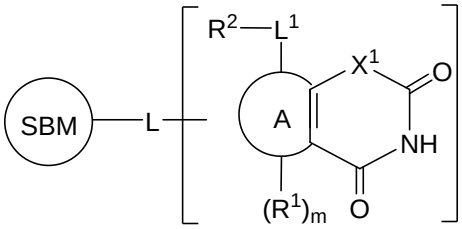
[00594] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-qqq-A:**



I-qqq-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM, L, L^1, R^1, R^2, m, Z^1, Z^2, y X^1 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

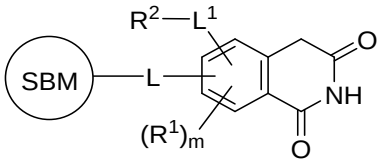
[00595] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-qqq-B:**



I-qqq-B

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM, L, L^1, R^1, R^2, m, y X^1 es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

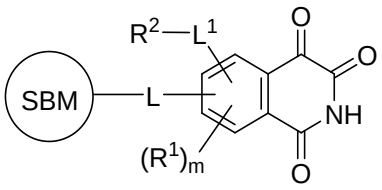
[00596] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-qqq**, en el que el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es -CH_2-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de fórmula **I-qqq-1:**



I-qqq-1

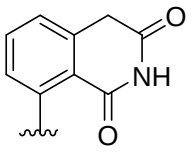
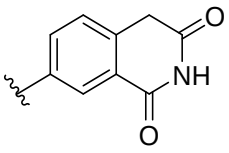
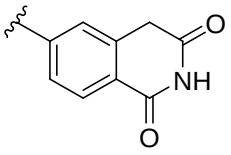
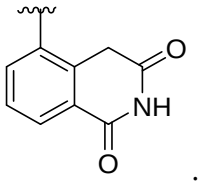
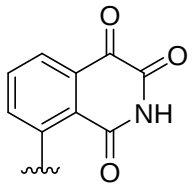
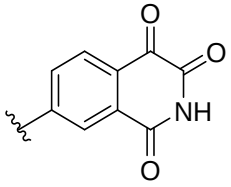
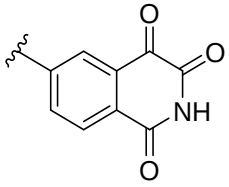
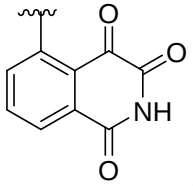
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM, L, L^1, R^1, R^2, y m es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[00597] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-qqq**, en el que el Anillo A es benzo, o es 1, X^1, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono como se muestra, para proporcionar un compuesto de fórmula **I-qqq-12:**



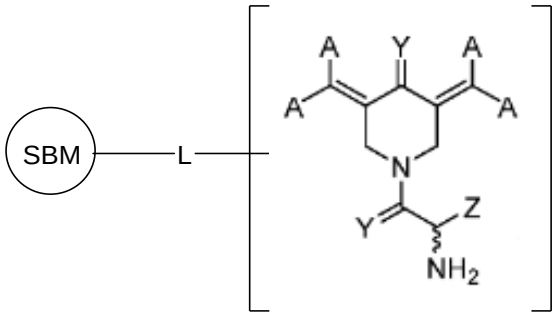
I-qqq-12

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM, L, L^1, R^1, R^2, y m es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[00598] En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  . En algunas realizaciones, LBM es  .

[00599] En algunas realizaciones, LBM se selecciona entre los de la **Tabla 1,** a continuación.

[00600] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a RPN13, formando así un compuesto de fórmula **I-rrr:**



I-rrr

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

en cada par de A, un A es hidrógeno, y el otro A es uno de:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de el grupo que consiste en R^1, OR^1, NR^1R^2, $S(O)_qR^1$, $SO_2R^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, CF_3, y OCF_3;

(ii) naftilo, opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de el grupo que consiste en R^1, OR^1, NR^1R^2, $S(O)_qR^1$, $SO_2R^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R_2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR_2$, CF_3, y OCF_3;

(iii) un grupo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de el grupo que consiste en O, N y S, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de el grupo que consiste en R^1, OR^1, NR_1R^2, $S(O)_qR^1$, $SO_2R^1R^2$, $NR_1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, CF_3, y OCF_3; y

(iv) un grupo heteroalilo bicíclico de 8 a 10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de el grupo que consiste en O, N y S; y el segundo anillo está fusionado al primer anillo utilizando de 3 a 4 átomos de carbono, y el grupo heteroarilo bicíclico es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de el grupo que consiste en R^1, OR^1, NR^1R^2, $SO_2R^1R^2$, $NR^1SO_2R^2$, $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(O)R^2$, $NR^1C(O)OR^2$, CF_3, y OCF_3;

en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, NR^1 y CR^1R^2;

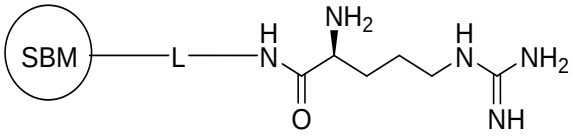
en el que R^1 y R^2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, halógeno, ciano y grupos alquilo lineales o ramificados C_l-C_{14} , que están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_{14} alquilo lineal o ramificado, hasta perhalo sustituido C_l-C_{14} alquilo lineal o ramificado, C_l-C_{14} alcoxi, hidrógeno, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, C_1-C_{14} alquilamino, C_1-C_{14} dialquilamino, halógeno y ciano; y

en el que Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; C_1- C_{14} alquilos lineales, ramificados o cíclicos; fenilo; bencilo, 1-5 bencilo sustituido, C_1 a C_3 alquilfenilo, en el que la fracción alquilo

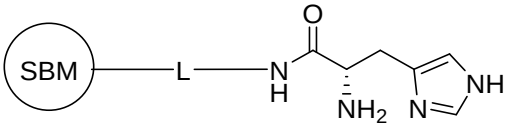
está opcionalmente sustituida con halógeno hasta perhalo; alquilos lineales o ramificados hasta perhalo sustituidos C_l a C_{14} ; -$(CH_2)_q$-K, donde K es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, que es saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo formado por O, N y S, en el que dicha fracción de alquilo está opcionalmente sustituida con halógeno hasta perhalo, y en el que la variable q es un número entero comprendido entre 0 a 4,

como se describe y se define en el documento WO 2019/165229, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

[00601] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a Ubr1 como se describe en Shanmugasundaram, K. et al, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia, formando así un compuesto de fórmula **I-sss-1** o **I-sss-2**:



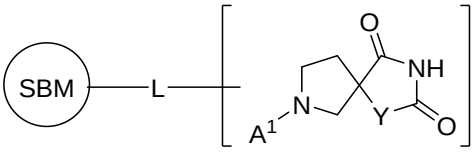
I-sss-1



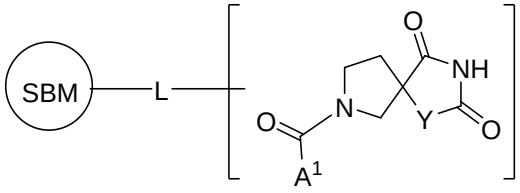
I-sss-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento.

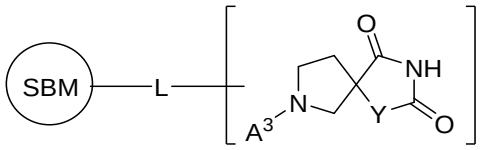
[00602] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 CRBN, formando así un compuesto de fórmula **I-uuu-1, I-uuu-2, I-uuu-3 o I-uuu-4:**



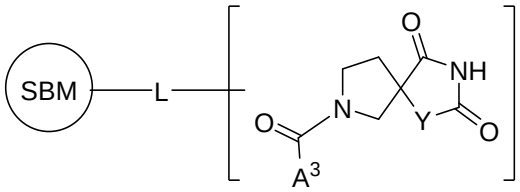
I-ttt-1



I-uuu-2



I-uuu-3



I-uuu-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

Y es NH o CH_2;

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y arilo sustituido con R^1;

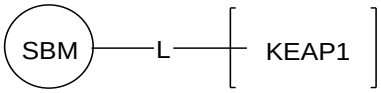
A^3 se selecciona entre el grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilo sustituido con R^2;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: -C(=O)-O-alquilo-C_{1-6}-, -COOH, -NH-(C=O)-alquilo-C_{1-6}, -NH_2, y -NO_2;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: -COOH, -C(=O)-O-alquilo-C_{1-6}, -NH_2, y -NO_2;

como se describe y se define en el documento WO 2019/236483, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

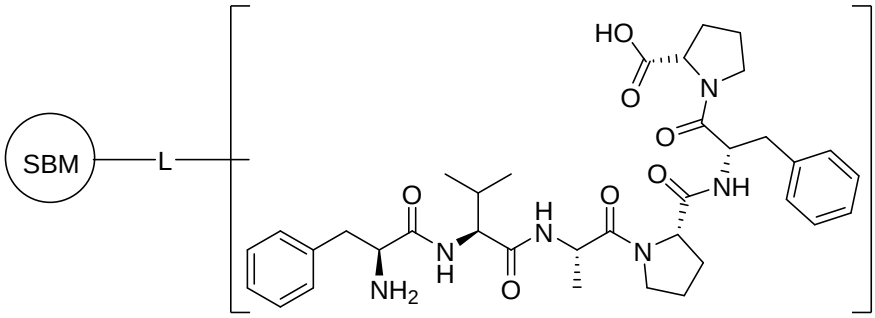
[00603] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch humana (KEAP1), formando así un compuesto de fórmula **I-vvv:**



I-vvv

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

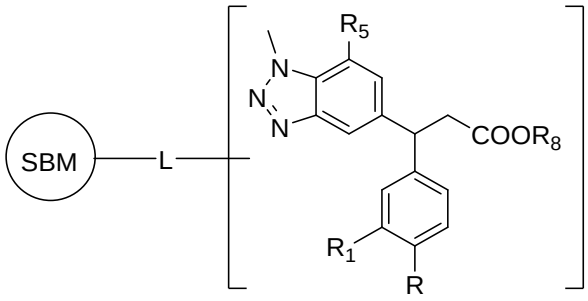
[00604] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es la fracción de unión a KEAP1 según se recita en Lu et al., Euro. J. Med. Chem., 2018, 146:251-9, formando así un compuesto de fórmula **I-www**:



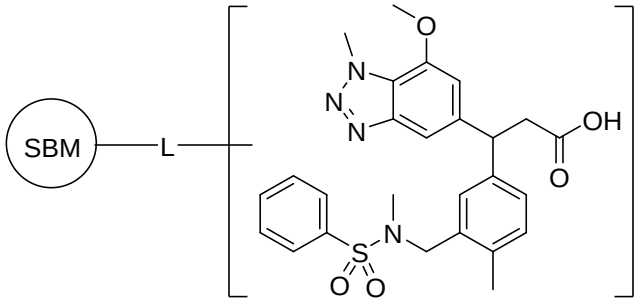
I-www

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[00605] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a KEAP1-NRF2, formando así un compuesto de fórmula **I-xxx** o **I-xxx-2**:



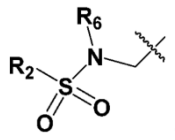
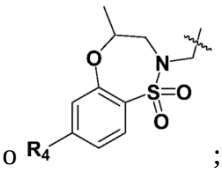
I-xxx-1

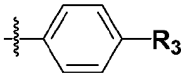


I-xxx-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

R es metilo o halo;

R^1 es  o  ;

R^2 es metilo o 

R^3 es H;

R^4 es H o halo;

R^5 es metoxi o H;

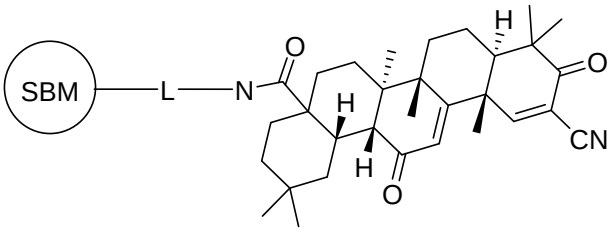
R^6 es H o metilo;

R^8 es H, metilo o etilo;

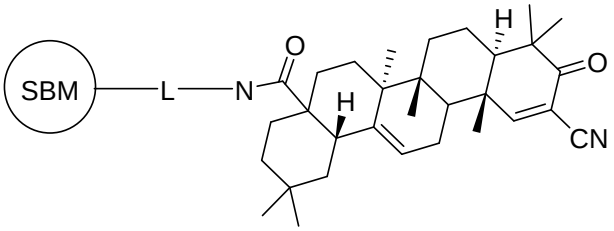
como se describe y se define en el documento WO 2020/018788, la totalidad de cada uno de los cuales se

incorpora en el presente documento por referencia.

[00606] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a KEAP1-NRF2 como se indica en Tong et al., "Targeted Protein Degradation via a Covalent Reversible Degrader Based on Bardoxolone", ChemRxiv 2020, formando así un compuesto de fórmula **I-yyy-1** o **I-yyy-2:**

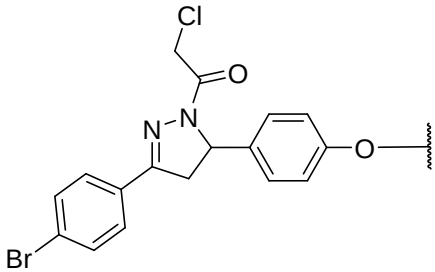


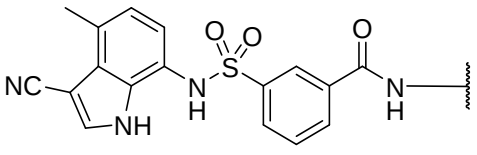
I-yyy-1



I-yyy-2

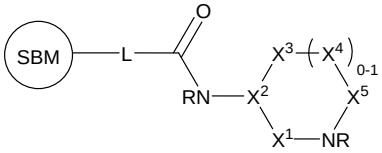
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[00607] En algunas realizaciones, LBM es 

. En algunas realizaciones, LBM es 

.

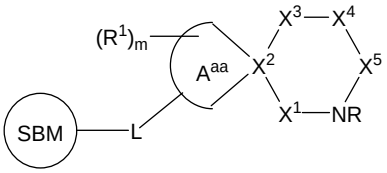
[00608] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **I-zzz:**



I-zzz

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM, L, R, X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento.

[00609] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **I-aaaa:**



I-aaaa

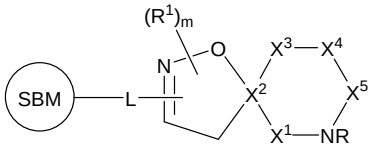
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM, L, R, R^1, m, X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento; y:

El Anillo A^{aa} es un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

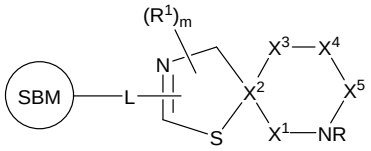
[00610] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, el Anillo A^{aa} es un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00611] En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es pirrolidinilo. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es 4,5-dihidrotiazolilo. En algunas realizaciones, el Anillo A^{aa} es 4,5-dihidroisoxazolilo.

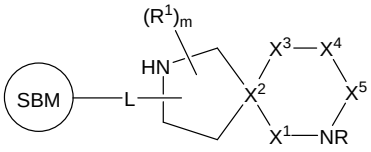
[00612] En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula **I-aaaa** es de fórmula **I-aaaa-1**¸ **I-aaaa-2**, o I-**aaaa-3**:



I-aaaa-1



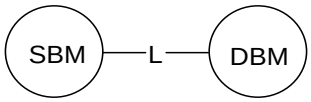
I-aaaa-2



I-aaaa-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM, L, R, R^1, m, X^1, X^2, X^3, X^4, y X^5 son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento.

[00613] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-b:**

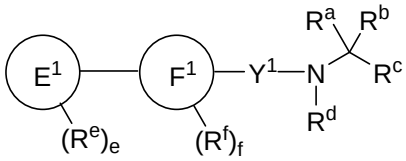


I-b

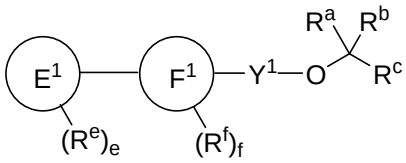
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que SBM y L son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento; y

DBM es la fracción de unión de la ubiquitina ligasa E3 DCAF capaz de unirse a la proteína DCAF1.

[00614] Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-b**, en el que DBM es un compuesto de fórmula **I-b-a** o **I-b-b**:



I-b-a



I-b-b

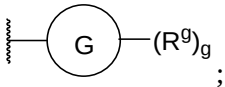
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

El Anillo E^1 es fenilo, naftilo, un monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente de 4-9 miembros parcialmente insaturados o carbociclilo o heterociclilo con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico

de 5-9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo F^1 es un heteroarilenilo monocíclico de 5 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Y^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} en la que cada metileno es opcionalmente sustituido con $-CR_2-$, -CR(OR)-, -C(O)-, -C(NR)-, -C(NOR)-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$; o -C(OR)= en la fórmula **I-b-a** en el que R^d está ausente;

R^a es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o 

;

El anillo G es fenilo, un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^b es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

R^a y R^b se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

cuando Y^1 es -C(NR)-, R^b se toma junto con R de -C(NR)- con sus átomos intermedios para formar un heterociclilo parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos, además de los 2 heteroátomos dentro del heterociclilo, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^c es $-CO_2R$, $-CONR_2$, $-CR_2CF_2R$, $-CR_2CONR_2$, $-CR_2C(O)R$, $-CR_2CO_2R$, $-CR_2NR_2$, $-CR_2OR$, $-CR_2SO_2NR_2$, $-CR_2S(O)R$, $-CR_2SO_2R$, $-CR_2S(O)(NR)R$, $-CR_2CN$, $-CR_2CR_2NR_2$, $-CR_2CR_2OR$, $-CR_2CR{=}NOR$, $-CR_2CR(OR)CR_2OR$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo; un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

$-(CR_2)_{1-2}-X^a$, en el que X^a es halógeno o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo; un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

R^b y R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

R^a está ausente y R^b y R^c se toman junto con sus átomos intermedios para formar un fenilo opcionalmente sustituido; o:

cuando Y^1 es -C(OR)=, R^c se toma junto con R de -C(OR)= con sus átomos intermedios para formar un heterociclilo parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 0-1 heteroátomos, además de los 2 heteroátomos dentro del heterociclilo, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^d es hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, o:

cuando R^c es -CR_2CONR_2, R^d se toma junto con un único R de -CR_2CONR_2 con sus átomos intermedios para formar un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros con 0-3 heteroátomos, además del átomo de nitrógeno al que está acoplado R^d, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^e, R^f, y R^g se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, oxo, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -C(NOR)R, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$, -$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)(OR)NR_2$, y -$P(O)(NR_2)_2$;

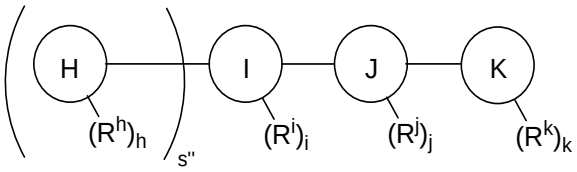
cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, naftilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; y

cada uno de e, f, y g son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

[00615] Como se describe anteriormente, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-b**, en el que DBM es un compuesto de fórmula **I-b-c:**



I-b-c

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

El Anillo H es un monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros o carbociclilo espirocíclico o heterociclilo con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo I es fenilenilo o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo J es un monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros o carbociclilenilo espirocíclico o heterociclilenilo con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo K es fenilo, naftilo o un heteroarilenilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-13 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^h, R^i, R^j, y R^k se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, oxo, R^A, halógeno, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR,

-OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$, -$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$P(O)(OR)NR_2$, and -$P(O)(NR_2)_2$, o:

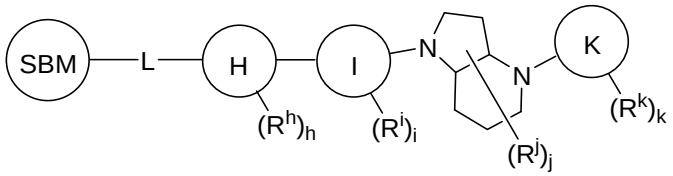
un grupo R^i en el Anillo I y un grupo R^j o Anillo J se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

cada uno de X^1 y X^2 son independientemente un enlace covalente, una espirofusión entre los dos anillos que conectan X^1 o X^2, o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-4 unidades de metileno de X^1 y X^2 están sustituidas independientemente por -CR_2-, -CR(OR)-, -CRF-, -CF_2-, -C(NR)-, -C(O)-, -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)-, o -$S(O)_2$-;

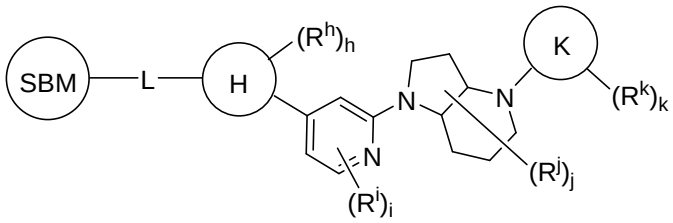
s" es 0 o 1; y

cada uno de w, x, y, y z son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

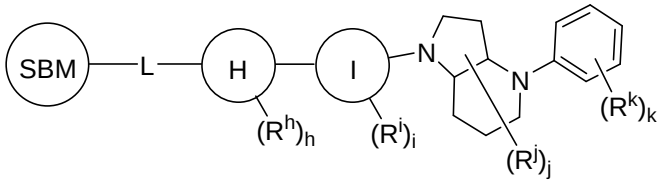
[00616] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-b-c** como cualquiera de la siguiente fórmula:



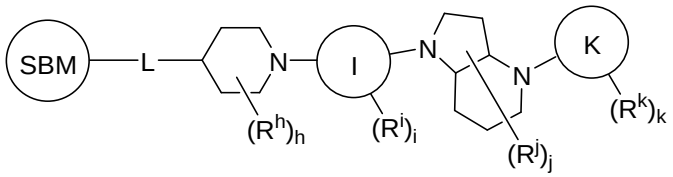
I-b-c-1



I-b-c-2



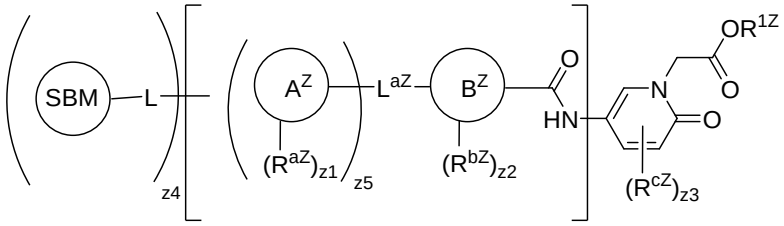
I-b-c-3



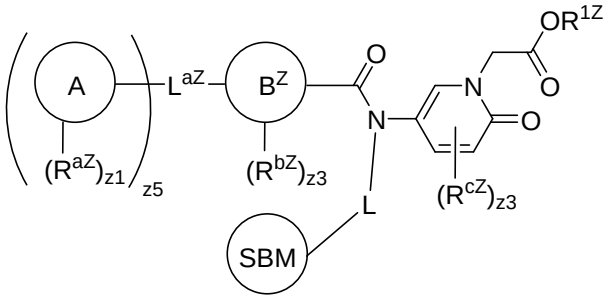
I-b-c-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada una de las variables es como se define anteriormente en la fórmula **I-b-c** y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

[00617] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-c-a-1** o **I-c-a-2** como cualquiera de la siguiente fórmula:



I-c-a-1



I-c-a-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

SBM y L son como se definen y se describen anteriormente y en el presente documento;

R^{1Z} es hidrógeno u alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^{aZ}, R^{bZ}, y R^{cZ} son independientemente hidrógeno, R^{AZ}, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-OR^Z$ $-SR^Z$ $-NR^Z_2$, $-S(O)_2R^Z$, $-S(O)_2NR^Z_2$, $-S(O)R^Z$ $-S(O)(NR^Z)R^Z$, -P(O)(OR^Z)2, $-P(O)(NR^Z_2)_2$, $-CFR^Z_2$, $-CR^ZF_2$, $-CF_3$, $-CR^Z_2(OR^Z)$, $-CR^Z_2(NR^Z_2)$, $-C(O)R^Z$, $-C(O)OR^Z$, o $-C(O)NR^Z_2$;

cada R^{AZ} es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-10}, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^Z es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R^Z en el mismo átomo se toman opcionalmente junto con su átomo intermedio para formar un carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros opcionalmente sustituido o

anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente, espirocíclico o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada Anillo A^Z es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, naftilenilo, monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros carbociclilenilo o heterociclilenilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada Anillo B^Z es, independientemente, un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un monocíclico,

bicíclico, bicíclico con puente parcialmente insaturado de 3-10 miembros, o carbociclilenilo espirocíclico o heterociclilenilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^{aZ} está ausente, es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-3 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R^Z)$2-, -$CH(R^Z)$-, -$CF(R^Z)$-, -$C(F)_2$, -$N(R^Z)$-, -S-, -$S(O)_2$- o -CR^Z=CR^Z-;

z1, z2, y z3 son cada uno independientemente 0, l, 2, 3 o 4;

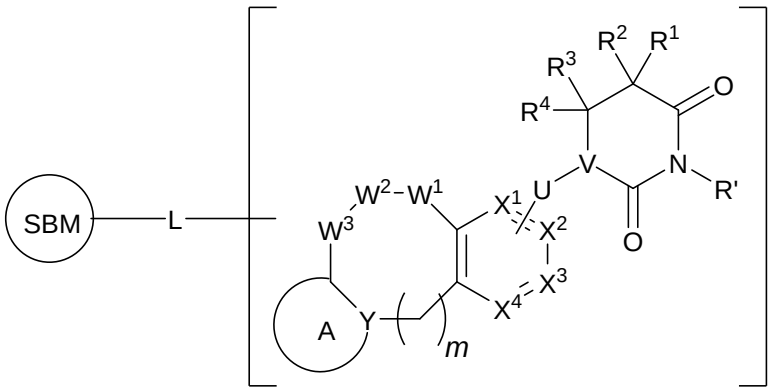
cada uno de z4 y z5 es independientemente 0 o 1.

[00618] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula **I-c-a-1**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es de fórmula **I-c-a-2**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00619] En algunas realizaciones, R^{1Z} es hidrógeno, metilo o etilo. En algunas realizaciones, R^{1Z} es hidrógeno.

[00620] En algunas realizaciones, cada Anillo A^Z es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, naftalenilo, o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada Anillo B es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un carbociclilenilo o heterociclilenilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

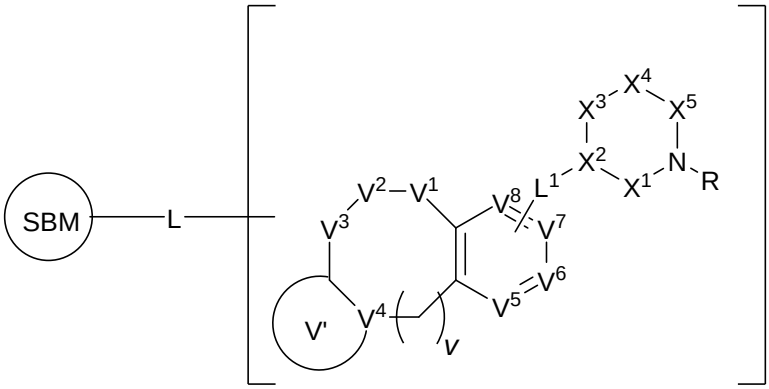
[00621] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de CRBN, formando así un compuesto de fórmula **I-bbbb-1:**



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y describen en las realizaciones del presente documento, y

cada variable adicional como se describe y se define en la NC 118005655 A, cuya totalidad se incorpora al presente documento por referencia.

[00622] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**, en el que LBM es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de CRBN, formando así un compuesto de fórmula **I-cccc-1:**



I-cccc-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L, SBM, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R y L^1 son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento, en el que:

Uno de V^5, V^6, V^7, y V^8 es un átomo de carbono que está unido a L^1, y los otros se seleccionan independientemente entre N o CR^V;

cada R^V se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR, $-NR_2$, -CN, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C_{1-6} alifático, un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, o un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

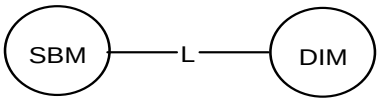
cada uno de V^1, V^2, y V^3 se selecciona independientemente para formar un enlace, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, $-C(R^V{}_2)$-, $-(C(R^V{}_2))_2$-, o $-N(R^V)$-,

V^4 se selecciona de N, C, o CR^V; y

El Anillo V' es un carbociclilo o heterociclilo fusionado saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Fracción Inductora de Degradación (DIM)

[00623] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I**:

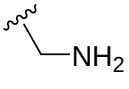


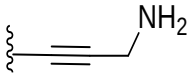
I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se describen anteriormente y en el presente documento, y DIM es una fracción inductora de degradación seleccionada entre LBM, un mimético de la lisina o un átomo de hidrógeno.

[00624] En algunas realizaciones, el DIM es LBM como se describen anteriormente y en el presente documento. En algunas realizaciones, el DIM es un mimético de la lisina. En algunas realizaciones, el acoplamiento covalente de la ubiquitina a la proteína STAT6 se consigue mediante la acción de un mimético de lisina. En algunas realizaciones, tras la unión de un compuesto de fórmula **I** a la proteína STAT6, la fracción que imita una lisina sufre ubiquitinación, marcando así la proteína STAT6 para su degradación a través de La Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP).

[00625] En algunas realizaciones, DIM es 

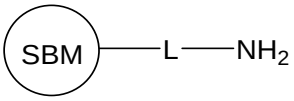
. En algunas realizaciones, DIM es 

. En algunas realizaciones, DIM es 

.

[00626] En algunas realizaciones, DIM se selecciona entre los representados en la **Tabla 2**, a continuación.

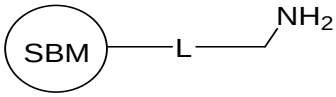
[00627] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula **I** como un compuesto de fórmula **I-aaaa:**



I-aaaa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM y L es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

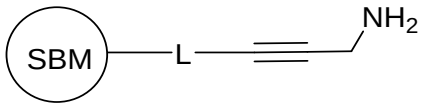
[00628] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula **I** como un compuesto de fórmula **I-aaaa-1**:



I-aaaa-1

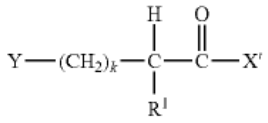
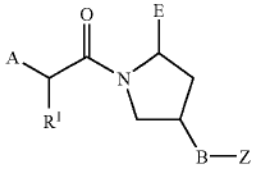
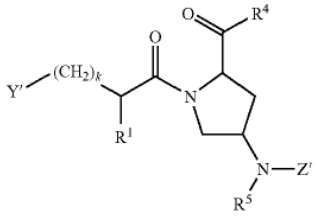
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM y L es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

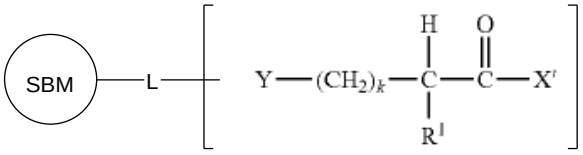
[00629] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula **I** como un compuesto de fórmula **I-aaaa-2**:



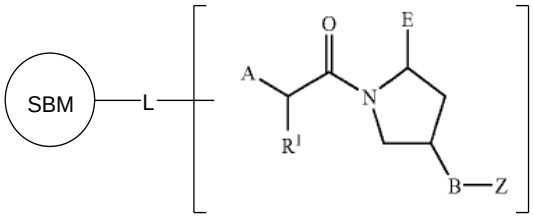
I-aaaa-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de SBM y L es como se define anteriormente y se describe en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación.

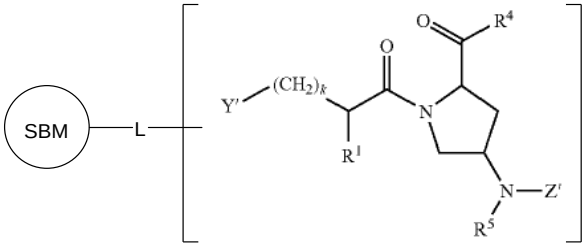
[00630] En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula **I**, en el que DIM es un mimético de lisina  ,  , o  ; formando así un compuesto de Fórmulas **I-bbbb-1, I-bbbb-2,** o **I-bbbb-3**, respectivamente:



I-bbbb-1



I-bbbb-2



I-bbbb-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L y SBM son como se definen anteriormente y se describen en las realizaciones del presente documento, y en el que:

A es $(CH_2)_k$-Y';

k es 0, 1, o 2;

Y' es OR^2 o NR^2R^3;

R^1 se selecciona entre H, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, un aralquilo C_{7-20} opcionalmente sustituido y una cadena lateral de aminoácido;

alternativamente, A y R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heteroarilo de 5-20 miembros que contiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos Q;

B se selecciona entre NR^5, $NR^5(CH_2)_nC(O)$, $NR^5(CH_2)_n$, $S(O)_2$, y un bioisóster de amida;

n es 0, 1, o 2;

Z se selecciona entre H, $(CH_2)_m$- arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Q, y $(CH_2)_m$-heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Q;

Z' se selecciona entre H, $(CH_2)_m$- arilo C_{6-20}, $(CH_2)_m$-heteroarilo de 5-20 miembros, $C(O)(CH_2)_m$-arilo C_{6-20}, $C(O)(CH_2)_m$-heteroarilo de 5-20 miembros, $(CH_2)_mC(O)$- arilo C_{6-20}, $(CH_2)_mC(O)$-heteroarilo de 5-20 miembros, $S(O)2(CH_2)_m$-arilo C_{6-20}, y $S(O)2(CH_2)_m$-heteroarilo de 5-20 miembros , en el que cada uno de los arilo C_{6-20} y heteroarilo de 5-20 miembros es opcionalmente sustituido con 1-5 grupos Q;

m es 0, 1, o 2;

E se selecciona entre $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, un bioisóster de ácido carboxílico y un bioisóster de amida;

Q, en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-20} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, un aralquilo C_{7-20} opcionalmente sustituido, un cicloheteroalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido, F, Cl, Br, I, CN, CF_3, OCF_3, NO_2, OR^8, SR, $S^+R^8_2$, $S(O)R^8$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2OH$, $S(O)_2NR^8R^9$, $NR^8S(O)_2R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $C(O)NR^8R^9$, $OC(O)R^8$, NR^8R^9, $NR^8C(O)R^9$, $NR^8C(O)OR_9$, $NR^8C(O)NR^8R^9$, y $N^+R^8_3$;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-20} opcionalmente sustituido, un aralquilo C_{7-20} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, un cicloheteroalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $S(O)_2R_6$, y $S(O)_2NR^6R^7$;

alternativamente, R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3-20 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de átomos de O, N y S y opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos Q;

R^5 es H o un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-20} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, un aralquilo C_{7-20} opcionalmente sustituido, un cicloheteroalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, y $C(O)NR^8R^9$;

alternativamente, R^6 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 3-20 miembros que contiene opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y opcionalmente sustituidos con 1-5 grupos Q; y

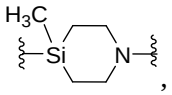
R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente entre H, un C,-, alquilo, un cicloalquilo C^{3-20} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-20} opcionalmente sustituido, un aralquilo $C7_{-20}$ opcionalmente sustituido, un cicloheteroalquilo de 3-20 miembros opcionalmente sustituido y un heteroarilo de 5-20 miembros opcionalmente sustituido, con la condición de que el compuesto no sea ácido 1-(2-aminopropanoi1)-4-benzamidopirrolidin-2-carboxílico,

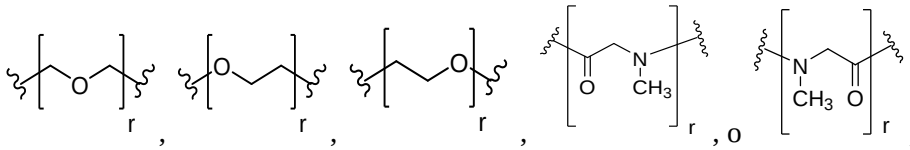
como se define y describe en U.S. Pat. No. 7,622,496, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

Enlazador (L)

[00631] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, L es una fracción bivalente que conecta SBM con LBM o SBM con DIM como se define y se describe en el presente documento.

[00632] En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que conecta SBM con LBM como se define y se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que une la SBM al DIM como se define y se describe en el presente documento; y En algunas realizaciones, L es una fracción bivalente que conecta la SBM a un mimético de lisina como se define y se describe en el presente documento.

[00633] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-20} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, –SiR_2–, –Si(OH)R–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –$P(O)NR_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-, 

, 

, o , en el que:

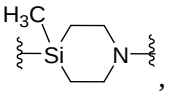
cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo bibíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

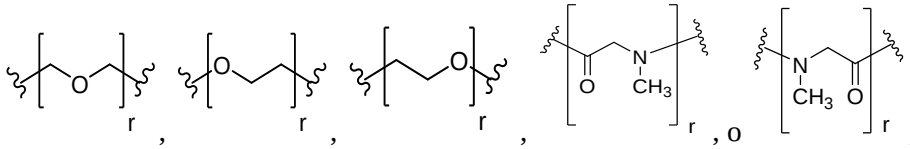
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y;

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[00634] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-20}

bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, –SiR_2–, –Si(OH)R–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –$P(O)NR_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-, 

,



, o , en el que:

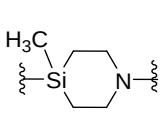
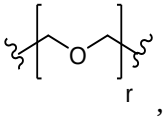
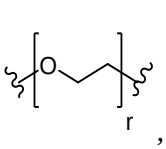
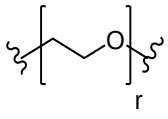
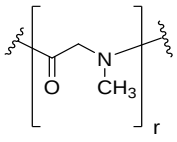
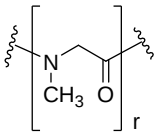
cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y;

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[00635] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L se

sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, –SiR_2–, –Si(OH)R–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –$P(O)NR_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  , en el que:

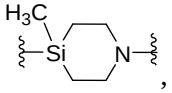
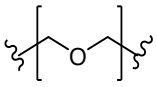
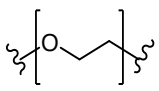
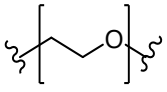
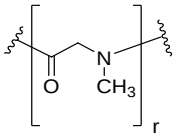
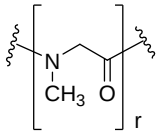
cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y;

cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[00636] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-20} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-4 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-,

-NR-, –SiR_2–, –Si(OH)R–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –$P(O)NR_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  , en el que:

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un heteroarilenilo bibíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

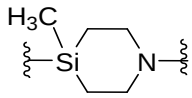
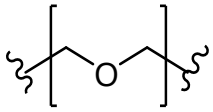
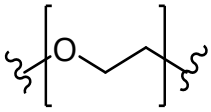
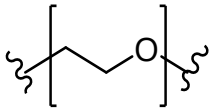
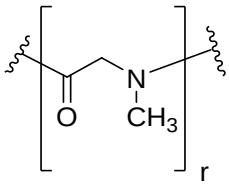
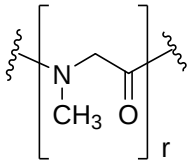
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

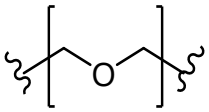
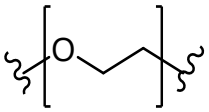
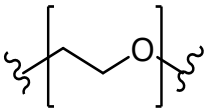
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y;

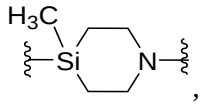
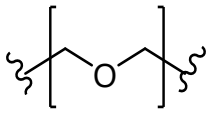
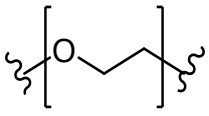
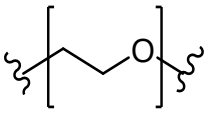
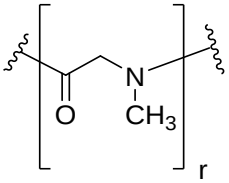
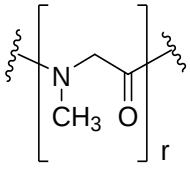
cada r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[00637] En algunas realizaciones, L es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-20} o C_{1-10} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, –SiR_2–, –Si(OH)R–, –$Si(OH)_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –$P(O)NR_2$–, -S-, -OC(O)-, -

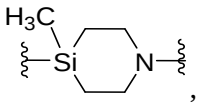
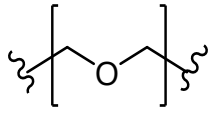
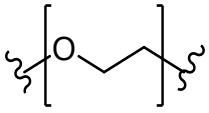
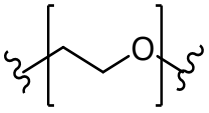
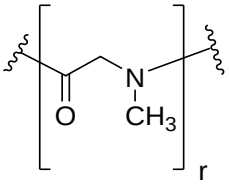
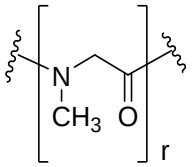
C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,


, 
, 
, 
, 
, o 
.

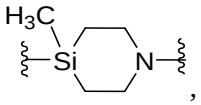
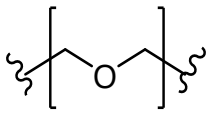
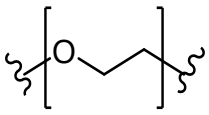
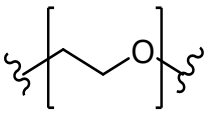
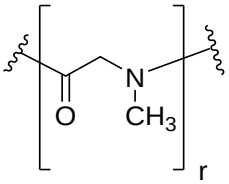
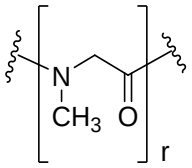
[00638] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -NRC(O)-, –NRC(O)O-, 
, 
, o 
.

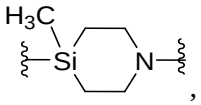
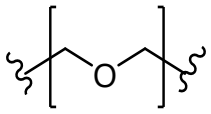
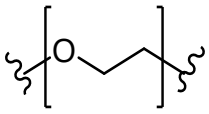
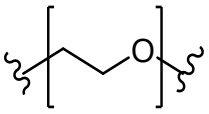
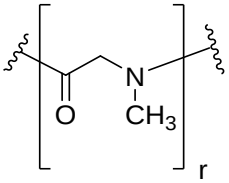
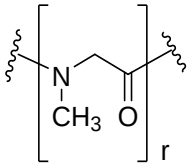
[00639] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, –SiR$_2$–, –Si(OH)R–, –Si(OH)$_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –P(O)NR$_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-, 
, 
, 
, 
, 
, o 
. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-,

o –NRC(O)O, en la que L está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L son opcional e independientemente sustituidas con -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O.

[00640] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, $–SiR_2–$, –Si(OH)R–, $–Si(OH)_2–$, –P(O)OR–, –P(O)R–, $–P(O)NR_2–$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O, en la que L está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L son opcional e independientemente sustituidas con -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O.

[00641] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, $–SiR_2–$, –Si(OH)R–, $–Si(OH)_2–$, –P(O)OR–, –P(O)R–, $–P(O)NR_2–$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,

-NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O, en la que L está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L son opcional e independientemente sustituidas con -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O.

[00642] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-2} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, –SiR$_2$–, –Si(OH)R–, –Si(OH)$_2$–, –P(O)OR–, –P(O)R–, –P(O)NR$_2$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -NRS(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, –NRC(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-2} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 0-3 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, -CF$_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -

$NRS(O)_2$-, $-S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-2} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, $-S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O, en la que L está opcionalmente sustituida con halógeno o -R°. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-2} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente con -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L son opcional e independientemente sustituidas con -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, $-S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O.

[00643] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-20} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, -NRC(O)-, o NRC(O)O-.

[00644] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, -NRC(O)-, o NRC(O)O-.

[00645] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -NR-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, o NRC(O)O-, con la condición de que L no comprenda -NR-C(O)-.

[00646] En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-10} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 0-6 unidades de metileno de L son sustituidas independientemente con -Cy-, -CHF-, $-CF_2$-, -O-, -S-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-NRS(O)_2$-, -NRC(O)-, o NRC(O)O-.

[00647] En algunas realizaciones, L es -NR- (alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-NR-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-NR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-}

$_{10}$)-NR-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-NR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NR-Cy-(alifático C_{1-10})-.

[00648] En algunas realizaciones, L es -CONR- (alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-CONR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-CONR-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-CONR-Cy-(alifático C_{1-10})-.

[00649] En algunas realizaciones, L es -NRCO- (alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-NRCO-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-NRCO-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-NRCO-Cy-(alifático C_{1-10})-.

[00650] En algunas realizaciones, L es -O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-O-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-O-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-O-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-O-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-O-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-O-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-O-Cy-(alifático C_{1-10})-.

[00651] En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-. En

algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-. En algunas realizaciones, L es -(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-(alifático C_{1-10})-.

[00652] En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-10})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-10})-Cy-.

[00653] En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-6})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-6})-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-6})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-6})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-6})-Cy-.

[00654] En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido)-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido)-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-3})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-(alifático C_{1-3})-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-3})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-(alifático C_{1-3})-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-(alifático C_{1-3})-Cy-.

[00655] En algunas realizaciones, L es -NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$- En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00656] En algunas realizaciones, L es -CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas

realizaciones, L es -Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$- En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00657] En algunas realizaciones, L es -NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$- En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00658] En algunas realizaciones, L es -O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00659] En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00660] En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente

sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-Cy- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L es -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$- opcionalmente sustituido.

[00661] En algunas realizaciones, L comprende un grupo -Cy-. En algunas realizaciones, L comprende dos grupos -Cy-. En algunas realizaciones, L comprende tres grupos -Cy-. En algunas realizaciones, L no comprende un grupo -Cy-.

[00662] En algunas realizaciones, L comprende -C(O)-.

[00663] En algunas realizaciones, L comprende un grupo -Cy- y un grupo metileno. En algunas realizaciones, L comprende dos grupos -Cy- y un grupo metileno. En algunas realizaciones, L comprende un grupo -Cy- y dos grupos metileno.

[00664] En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1-4 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 2-3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada, bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 0-2 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de L se reemplaza por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 2 unidades de metileno de L se

reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-10} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de L se reemplaza por -C(O)-, y 1-3 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -Cy-, -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O.

[00665] En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1-3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 2-3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada, bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 0-2 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de L se reemplaza por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, $-CF_2-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 2 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan

opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo de C_{1-5} lineal o ramificada bivalente, saturada o parcialmente insaturada, opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de L se reemplaza por -C(O)-, y 1-3 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, O –NRC(O)O.

[00666] En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en donde 1-3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} lineal o ramificada, saturada o parcialmente insaturada, bivalente, opcionalmente sustituida, en donde 2-3 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} lineal o ramificada, saturada o parcialmente insaturada, bivalente, opcionalmente sustituida, en donde 0-2 unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} lineal o ramificada, saturada o parcialmente insaturada, bivalente, opcionalmente sustituida, en donde 1 unidad de metileno de L se reemplaza por -Cy-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L se reemplazan opcional e independientemente con -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, donde 2 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente por -Cy-, y 1 unidad de metileno adicional de L se sustituye opcional e independientemente por -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -

$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, donde 3 unidades de metileno de L se sustituyen independientemente por -Cy-. En algunas realizaciones, L es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1 unidad de metileno de L es sustituida con -C(O)-, y 1-2 unidades de metileno adicionales de L son opcional e independientemente sustituidas con -Cy-, -CHF-, -CF_2-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O.

[00667] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de $L^{1'}$ están opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^2 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6}, bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 se sustituyen opcional e independientemente por -Cy^{L2}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 están opcionalmente e independientemente sustituidas con -Cy^{L3}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^4 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^4 se sustituyen opcional e independientemente con -Cy^{L4}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

cada uno de -Cy^{L1}-, Cy^{L2}-, -Cy^{L3}-, and -Cy^{L4}- es independientemente -Cy-, en el que -Cy- es como se define anteriormente y se describe en el presente documento.

[00668] En algunas realizaciones, L es $^{@}$-$L^{1'}$-L^2-L^3-. En algunas realizaciones, L es $^{@}$-$L^{1'}$-L^2-. En algunas realizaciones, L es $^{@}$-$L^{1'}$-.

[00669] En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1

unidad de metileno de $L^{1'}$ están opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

[00670] En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es un enlace covalente. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de $L^{1'}$ son opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es -Cy^{L1}-. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 1 unidad de metileno de L1 es opcional e independientemente sustituida con -O- o -NR-. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es -O-. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es opcionalmente sustituido -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-.

[00671] En algunas realizaciones, L^2 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6}, bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1 unidad de metileno de $L^{1'}$ se sustituyen opcionalmente por -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

[00672] En algunas realizaciones, L^2 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 son opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L2}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-. En algunas realizaciones, L^2 es -Cy^{L2}-. En algunas realizaciones, L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^2 es -O-. En algunas realizaciones, L^2 es opcionalmente sustituido -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-. En algunas realizaciones, L^2 es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-.

[00673] En algunas realizaciones, L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente,

saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1 unidad de metileno de $L^{1'}$ están opcionalmente sustituidas con -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

[00674] En algunas realizaciones, L^3 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L3}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-. En algunas realizaciones, L^3 es -Cy^{L3}-. En algunas realizaciones, L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^3 es -O-. En algunas realizaciones, L^3 es opcionalmente sustituido -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-. En algunas realizaciones, L^3 es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-.

[00675] En algunas realizaciones, L^4 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1 unidad de metileno de $L^{1'}$ están opcionalmente sustituidas con -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

[00676] En algunas realizaciones, L^4 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^4 son opcional e independientemente sustituidas con -Cy^{L4}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-. En algunas realizaciones, L^4 es -Cy^{L4}-. En algunas realizaciones, L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada. En algunas realizaciones, L^4 es -O-. En algunas realizaciones, L^4 es opcionalmente sustituido -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-. En algunas realizaciones, L^4 es -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -$CH_2CH_2CH_2$-, o -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -C≡CCH_2-, o -CH_2C≡C-.

[00677] Como se define anteriormente y se describe en el presente documento, cada uno de -Cy^{L1}-, Cy^{L2}-, -Cy^{L3}-, y -Cy^{L4}- es independientemente -Cy-, en el que -Cy- es como se define anteriormente y se describe en el presente documento.

[00678] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00679] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L1}- es independientemente un anillo seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00680] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, Cy^{L1} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y

azufre. En algunas realizaciones, Cy^{L1} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00681] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L1}- es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00682] cada -Cy^{L1}- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00683] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°,

en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00684] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un pirrolidinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piperadinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piperazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00685] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un pirrolenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un pirazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es

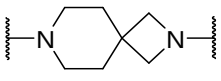
hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un imidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00686] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un heteroarilenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piridazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un piridinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente

sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00687] En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un ciclopentanilenilo o ciclopentenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un ciclohexanilenilo o ciclohexenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un naftalenilenilo opcionalmente sustituido.

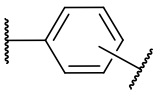
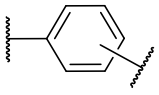
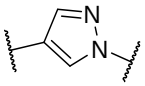
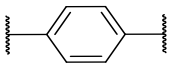
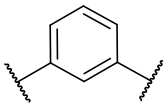
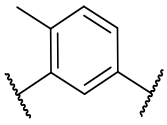
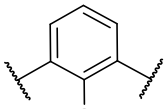
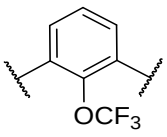
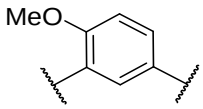
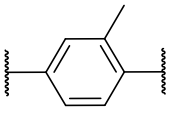
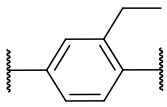
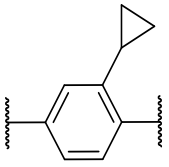
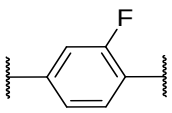
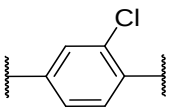
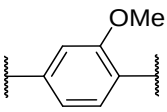
[00688] En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un heteroarilenilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un indolilenilo, azaindolilenilo, isoindolilenilo, azaisoindolilenilo, indazolilenilo, azaindazolilenilo, benzimidazolilenilo o azabenzimidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un indolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un benzotiofenilenilo, benzofuranilenilo, isobenzofuranilenilo, benzoisooxazolilenilo, benzoisotiazolilenilo, benzoxazolilenilo, benzotiazolilenilo o benzotiadiazolilenilo opcionalmente sustituido.

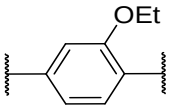
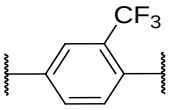
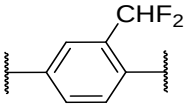
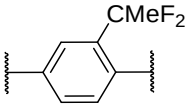
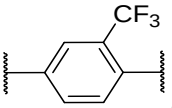
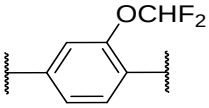
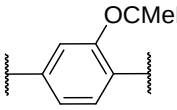
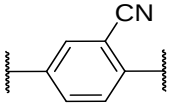
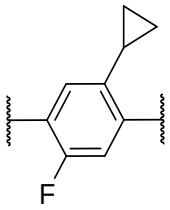
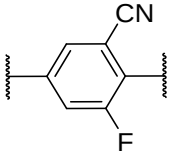
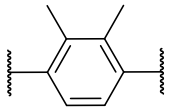
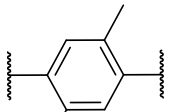
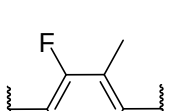
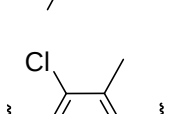
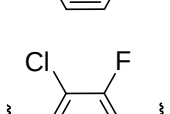
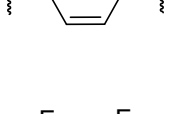
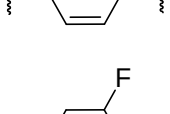
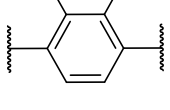
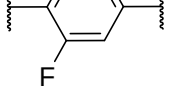
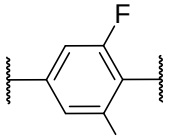
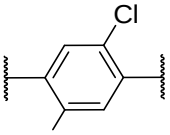
[00689] En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un 4,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un  opcionalmente sustituido.

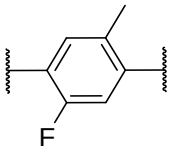
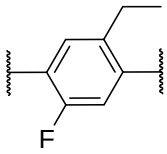
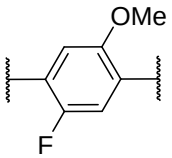
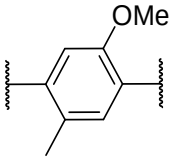
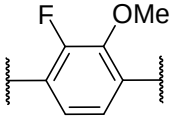
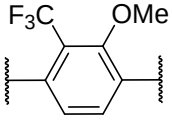
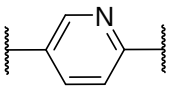
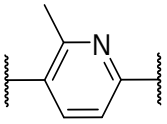
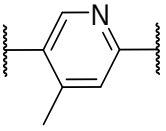
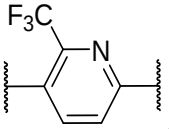
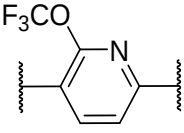
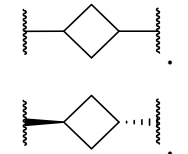
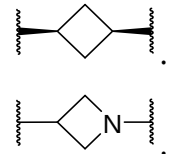
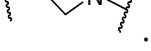
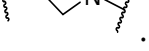
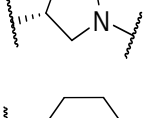
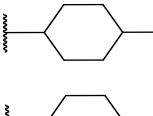
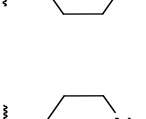
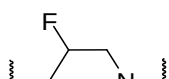
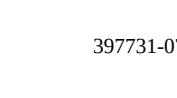
[00690] En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L1}-$ es un espirilo

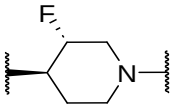
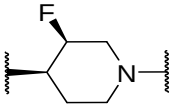
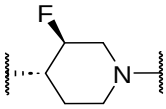
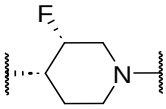
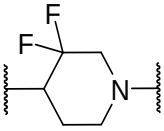
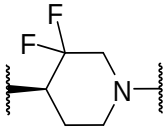
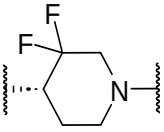
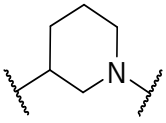
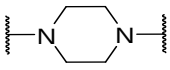
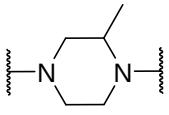
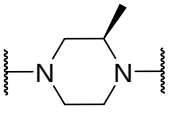
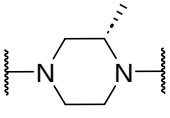
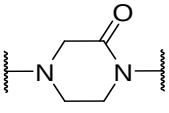
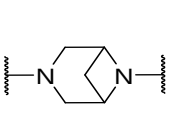
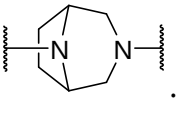
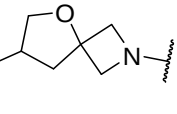
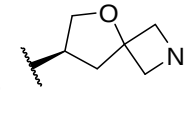
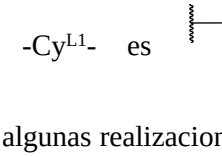
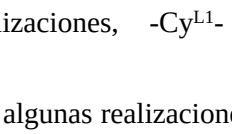
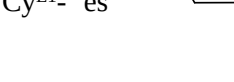
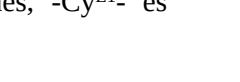
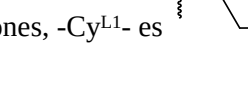
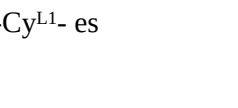
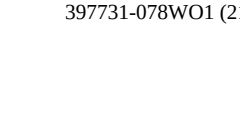
heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un 5,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

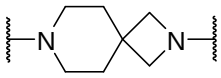
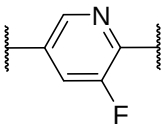
[00691] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es un 6,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00692] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  opcionalmente sustituido . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  .

[00693] En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L1}- es  .

[00694] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00695] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L2}- es independientemente un anillo seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00696] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, Cy^{L2} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{L2} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00697] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L2}- es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00698] cada -Cy^{L2}- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente

de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00699] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00700] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un pirrolidinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un piperadinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un piperazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00701] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un heteroarilenilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un pirrolenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo,

opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un pirazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un imidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

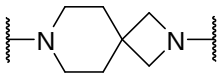
[00702] En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un heteroarilenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un piridazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo,

pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un piridinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00703] En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un ciclopentanilenilo o ciclopentenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un ciclohexanilenilo o ciclohexenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un naftalenilenilo opcionalmente sustituido.

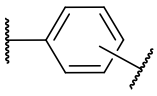
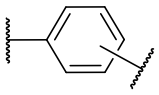
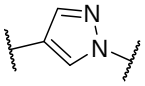
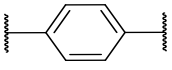
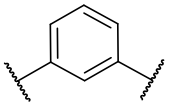
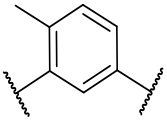
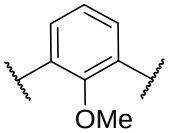
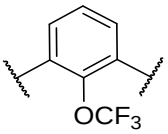
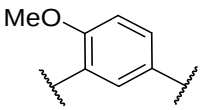
[00704] En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un heteroarilenilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un indolilenilo, azaindolilenilo, isoindolilenilo, azaisoindolilenilo, indazolilenilo, azaindazolilenilo, benzimidazolilenilo o azabenzimidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un indolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un benzotiofenilenilo, benzofuranilenilo, isobenzofuranilenilo, benzoisooxazolilenilo, benzoisotiazolilenilo, benzoxazolilenilo, benzotiazolilenilo o benzotiadiazolilenilo opcionalmente sustituido.

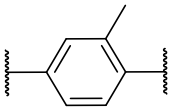
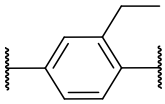
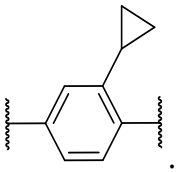
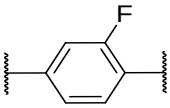
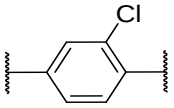
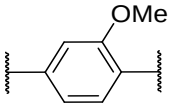
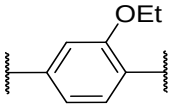
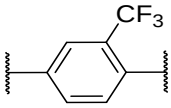
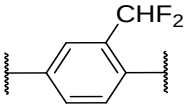
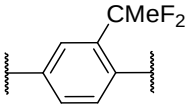
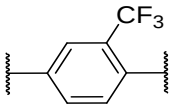
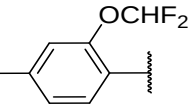
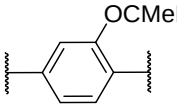
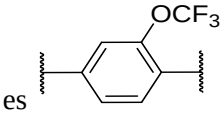
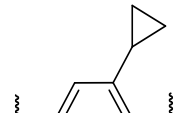
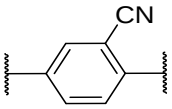
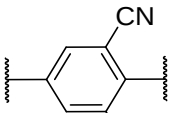
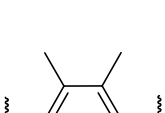
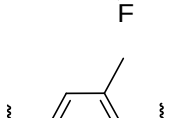
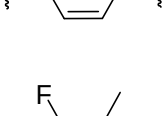
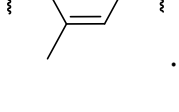
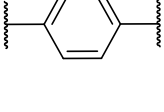
[00705] En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L2}-$ es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas

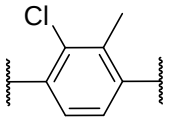
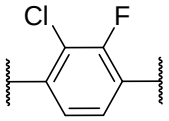
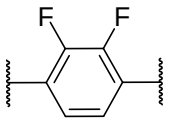
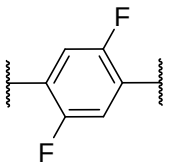
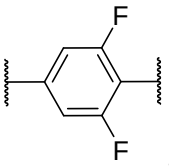
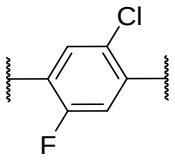
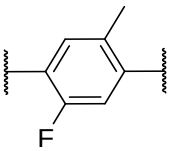
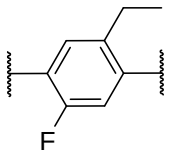
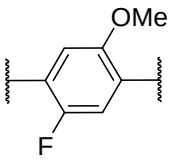
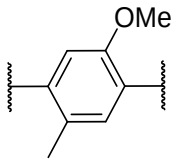
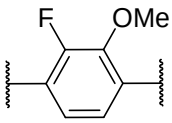
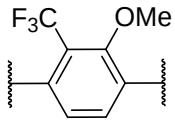
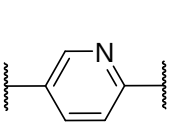
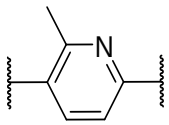
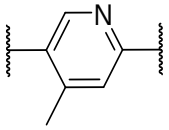
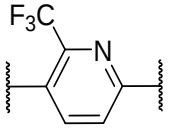
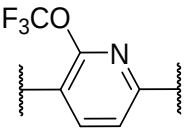
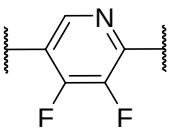
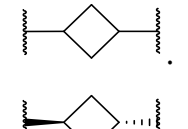
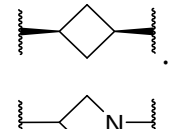
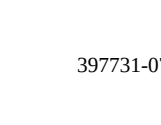
realizaciones, -Cy^{L2}- es un 4,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un  opcionalmente sustituido.

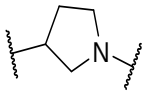
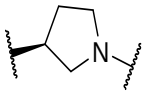
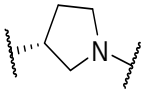
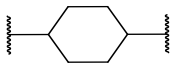
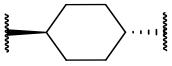
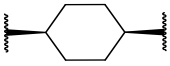
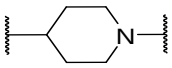
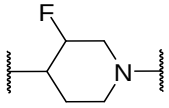
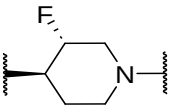
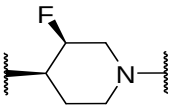
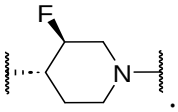
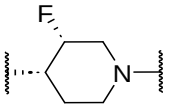
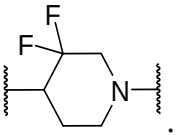
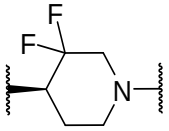
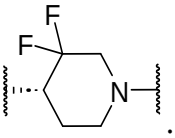
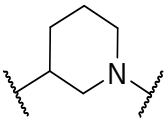
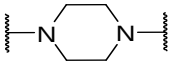
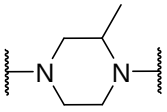
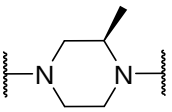
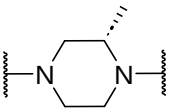
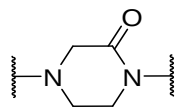
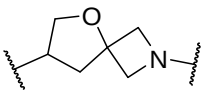
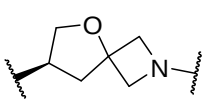
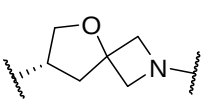
[00706] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un 5,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

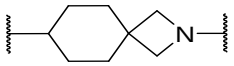
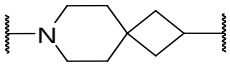
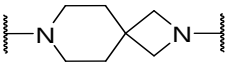
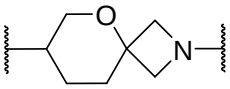
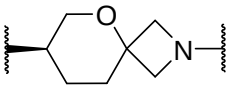
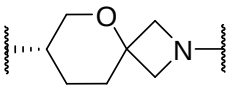
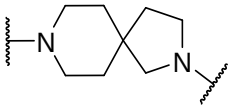
[00707] En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es un 6,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

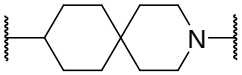
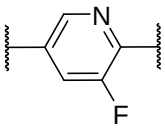
[00708] En algunas realizaciones, Cy^{L2}- es  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es . En algunas

realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En

algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  .

[00709] En alguna realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En alguna realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En alguna realizaciones, -Cy^{L2}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L2}- es  .

[00710] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00711] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L3}- es independientemente un anillo seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado

de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00712] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, Cy^{L3} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{L3} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00713] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L3}- es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de

nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00714] cada -Cy^{L3}- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00715] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00716] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un pirrolidinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piperadinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o

cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piperazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

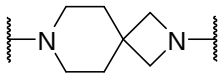
[00717] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un pirrolenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un pirazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un imidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00718] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o

cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piridazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un piridinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

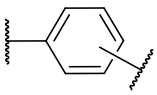
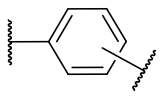
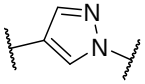
[00719] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un ciclopentanilenilo o ciclopentenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un ciclohexanilenilo o ciclohexenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un naftalenilenilo opcionalmente sustituido.

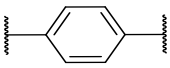
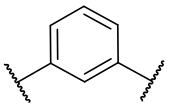
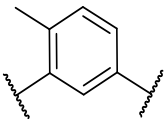
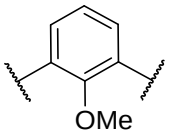
[00720] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un heteroarilenilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un indolilenilo, azaindolilenilo, isoindolilenilo, azaisoindolilenilo, indazolilenilo, azaindazolilenilo, benzimidazolilenilo o azabenzimidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un indolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un benzotiofenilenilo, benzofuranilenilo, isobenzofuranilenilo, benzoisooxazolilenilo, benzoisotiazolilenilo, benzoxazolilenilo, benzotiazolilenilo o benzotiadiazolilenilo opcionalmente sustituido.

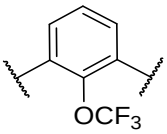
[00721] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un 4,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un  opcionalmente sustituido.

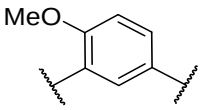
[00722] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un 5,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

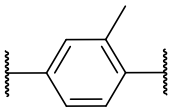
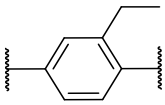
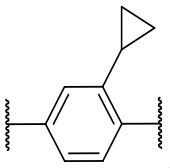
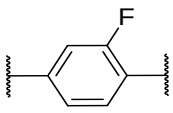
[00723] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es un 6,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

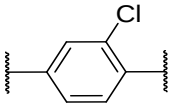
[00724] En algunas realizaciones, Cy^{L3}- es  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas

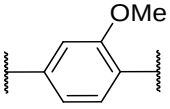
realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

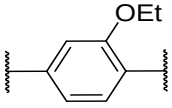
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

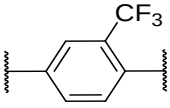
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

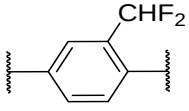
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

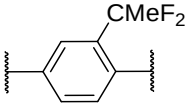
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

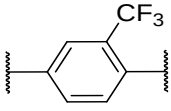
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

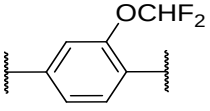
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

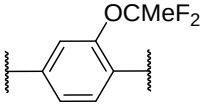
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

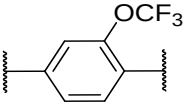
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

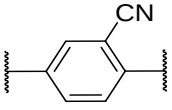
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

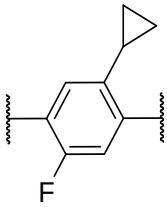
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

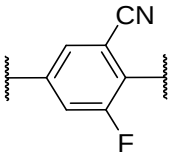
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

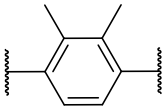
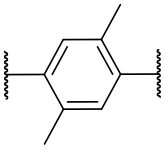
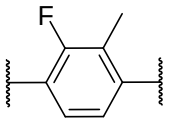
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

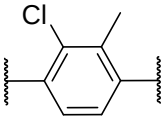
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

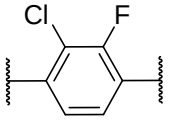
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

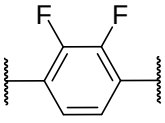
. En algunas

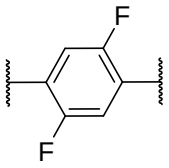
realizaciones, -Cy^{L3}- es 

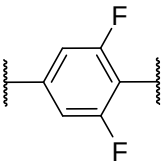
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

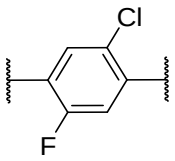
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

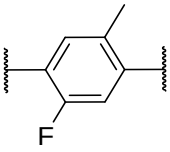
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

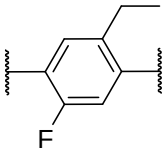
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

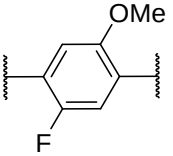
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

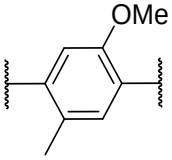
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

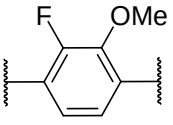
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

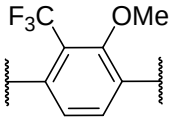
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

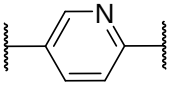
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

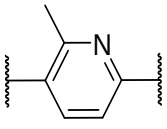
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

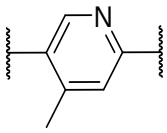
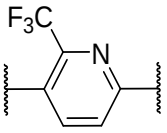
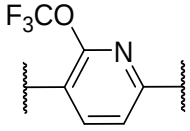
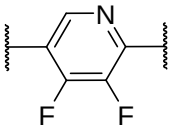
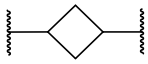
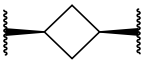
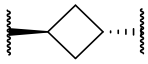
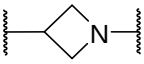
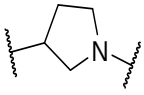
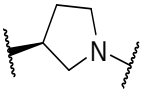
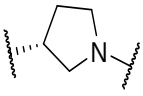
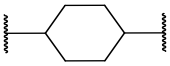
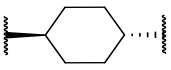
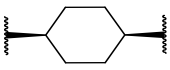
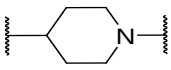
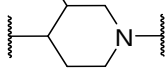
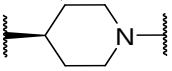
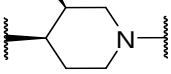
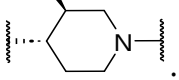
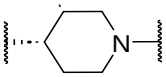
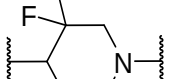
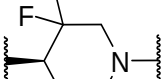
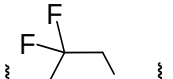
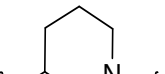
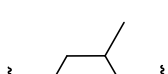
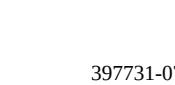
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

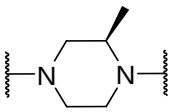
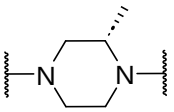
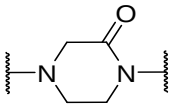
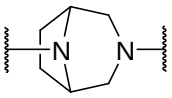
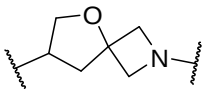
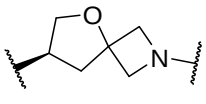
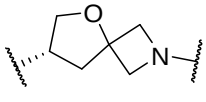
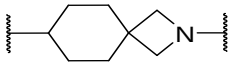
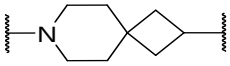
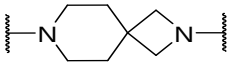
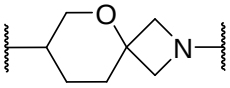
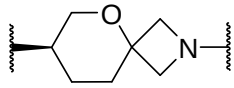
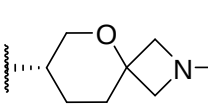
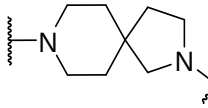
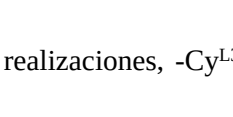
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

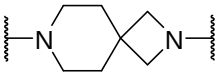
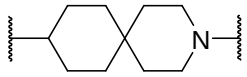
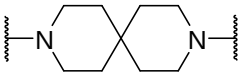
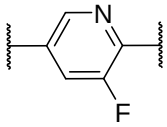
. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

. En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es 

. En algunas

realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es .

[00725] En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  .

[00726] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente

insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00727] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L4}- es independientemente un anillo seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00728] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, Cy^{L4} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, Cy^{L4} es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00729] En algunas relizaciones, cada -Cy^{L4}- es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00730] cada -Cy^{L4}- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00731] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00732] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un pirrolidinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido

con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un piperadinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un piperazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00733] En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un heteroarilenilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un pirrolenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un pirazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un imidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

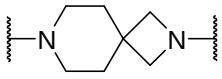
[00734] En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un heteroarilenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido

que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un piridazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un piridinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00735] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un ciclopentanilenilo o ciclopentenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un

ciclohexanilenilo o ciclohexenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un naftalenilenilo opcionalmente sustituido.

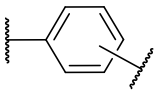
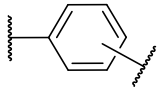
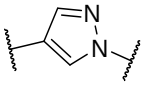
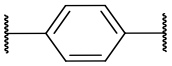
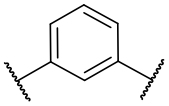
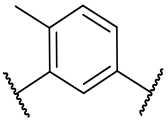
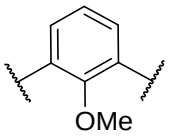
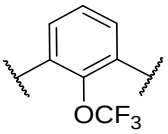
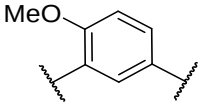
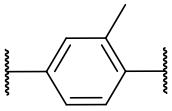
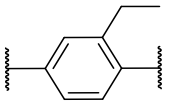
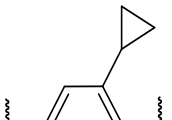
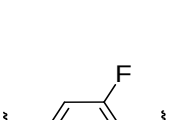
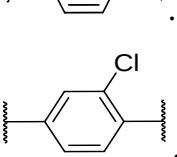
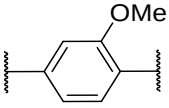
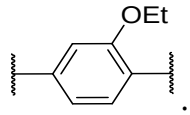
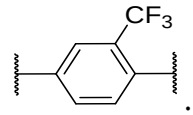
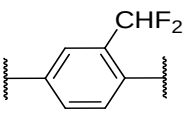
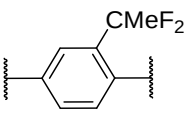
[00736] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heteroarilenilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un indolilenilo, azaindolilenilo, isoindolilenilo, azaisoindolilenilo, indazolilenilo, azaindazolilenilo, benzimidazolilenilo o azabenzimidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un indolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un benzotiofenilenilo, benzofuranilenilo, isobenzofuranilenilo, benzoisooxazolilenilo, benzoisotiazolilenilo, benzoxazolilenilo, benzotiazolilenilo o benzotiadiazolilenilo opcionalmente sustituido.

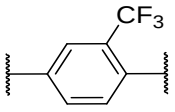
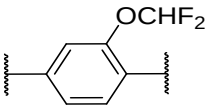
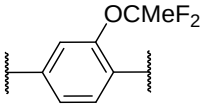
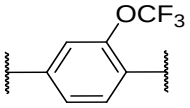
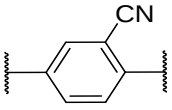
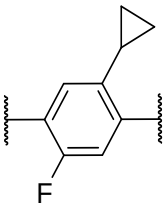
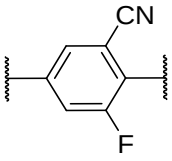
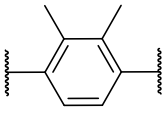
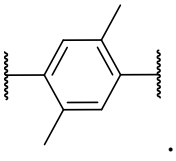
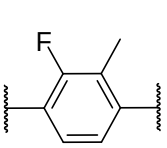
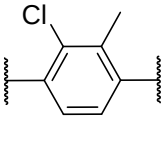
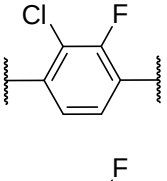
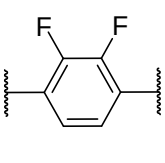
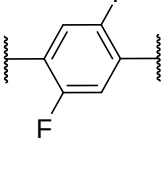
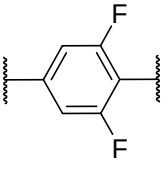
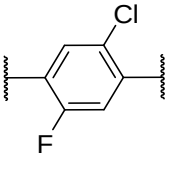
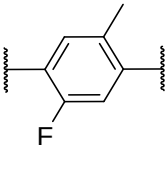
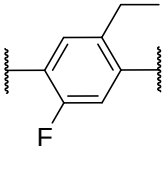
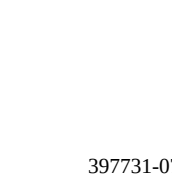
[00737] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 8-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un 4,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un  opcionalmente sustituido.

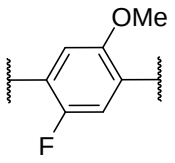
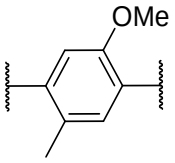
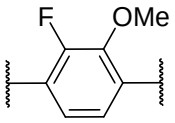
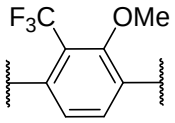
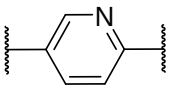
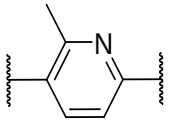
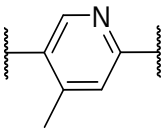
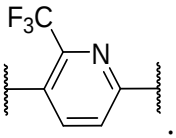
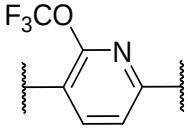
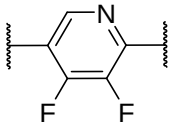
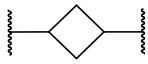
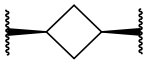
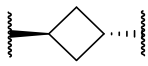
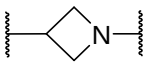
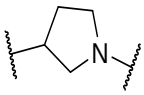
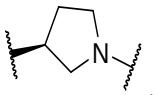
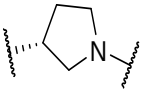
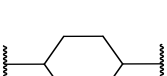
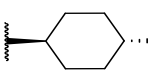
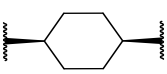
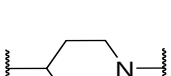
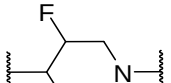
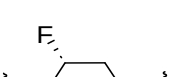
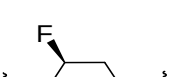
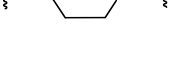
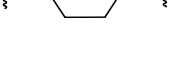
[00738] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un 5,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

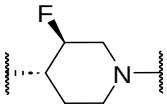
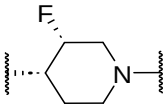
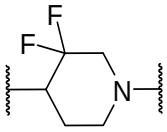
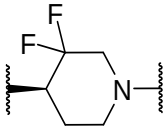
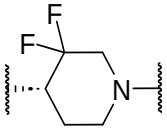
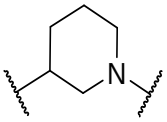
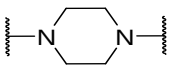
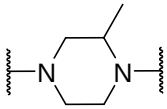
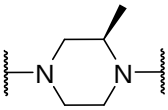
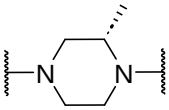
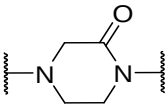
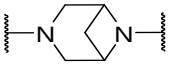
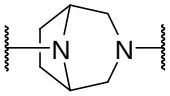
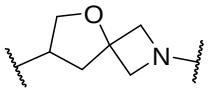
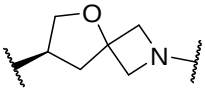
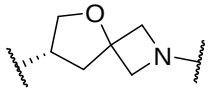
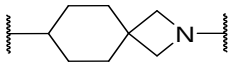
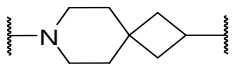
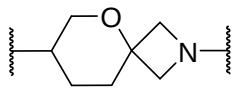
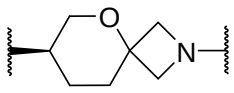
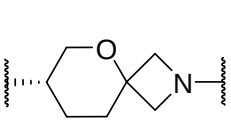
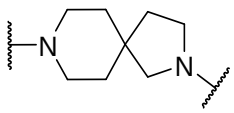
[00739] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene

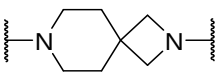
1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un 6,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un compuesto opcionalmente sustituido  o  .

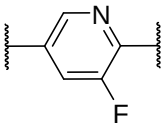
[00740] En algunas realizaciones, Cy^{L4}- es  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas

realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L3}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  .

[00741] En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es


. En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  . En algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es  .

[00742] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{4} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00743] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es -C(O)-.

[00744] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-;

L^{4} es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00745] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-L^{4}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-;

L^{4} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00746] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-L^{4}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de $L^{1'}$ son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{4} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00747] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-L^{4}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de $L^{1'}$ son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{4} son opcional e independientemente

sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00748] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

L^{2} es -Cy^{L2}-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00749] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es un enlace covalente o una hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{2} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^{3} es -Cy^{L3}-; y

L^{4} es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{4} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00750] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{2} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -

NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^3 es -Cy^{L3}-; y

L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^4 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00751] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

L^3 es -Cy^{L3}-; y

L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00752] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^2 es -Cy^{L2}-;

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

L^4 es -Cy^{L4}-.

[00753] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^2 es -Cy^{L2}-;

L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada,

opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

L^4 es $-Cy^{L4}-$.

[00754] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-L^{4}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es $-Cy^{L2}-$;

L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

L^4 es $-Cy^{L4}-$.

[00755] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00756] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00757] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L_3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00758] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L^3 es $-Cy^{L3}-$.

[00759] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^1 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00760] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}-L^{1'}-L^{2}-L^{3}-$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^1 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00761] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

L^2 es $-Cy^{L2}-$; y

L_3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00762] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

L^3 es $-Cy^{L3}-$;

[00763] En algunas realizaciones, L es:

$$^{@}\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}$$

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$;

L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

L^3 es $-Cy^{L3}-$;

[00764] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

L^{3} es -Cy^{L3}-.

[00765] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-; y

L^{2} es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{2} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00766] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-; y

L^{2} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^{2} son opcional e independientemente sustituidas con -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

[00767] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-; y

L^{2} es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

[00768] En algunas realizaciones, L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-

en las que

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

$L^{1'}$ es $-Cy^{L1}-$; y

L^2 es $-Cy^{L2}-$.

[00769] En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un fenilenilo bivalente opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00770] En algunas relizaciones, cada -Cy- es independientemente un anillo seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00771] En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un fenilenilo bivalente. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, cada -Cy- es independientemente un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00772] En algunas relizaciones, cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00773] cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un

heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00774] En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con halógeno. En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido por -CN. En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo). En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con cicloalquilo C_{3-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CHF_2$, $-CF_3$). En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con -O alquilo C_{1-6}(por ejemplo, -OMe, -OEt). En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con -O haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-OCHF_2$, $-OCF_3$).

[00775] En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con metilo. En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido con etilo. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con ciclopropilo. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-CHF_2$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido por $-CMeF_2$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-CF_3$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-OCHF_2$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-OCMeF_2$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-OCF_3$. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con -C(Me)OH. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con oxo. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con fluoro. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con difluoro geminal. En algunas realizaciones, -Cy- es sustituido por -OH. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido por -OMe. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido por -OEt. En algunas realizaciones, -Cy- está sustituido con $-NR_2$.

[00776] En algunas realizaciones, -Cy- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es fenilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00777] En algunas realizaciones, -Cy- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un pirrolidinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es pirrolidinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En

algunas realizaciones, -Cy^{L4}- es un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un piperadinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piperadinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un piperazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piperazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o C_{1-6} alifático.

[00778] En algunas realizaciones, -Cy- es un heteroarilenilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy- es un pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático c1-6 opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R° o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es pirrolilenilo, pirazolilenilo, imidazolilenilo o triazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un pirazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -$S(O)_2$R°, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es pirazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un imidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es imidazolilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

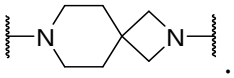
[00779] En algunas realizaciones, -Cy- es un heteroarilenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno. En algunas realizaciones, -Cy- es un piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN,

alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un piridinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un piridazinilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piridazinilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinonilenilo, piridazinonilenilo, pirimidinonilenilo, pirazinonilenilo o triazinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es un piridinonilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), -CN, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro), $-S(O)_2R°$, o -OR°, en el que R° es hidrógeno o alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, -Cy- es piridinonilenilo, opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro) o alifático C_{1-6}.

[00780] En algunas realizaciones, -Cy- es un ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $-Cy^{L4}-$ es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un ciclopentanilenilo o ciclopentenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un ciclohexanilenilo o ciclohexenilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un naftalenilenilo opcionalmente sustituido.

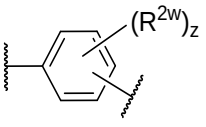
[00781] En algunas realizaciones, -Cy- es un heteroarilenilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un indolilenilo, azaindolilenilo, isoindolilenilo, azaisoindolilenilo,

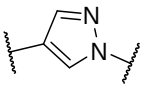
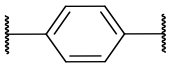
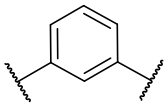
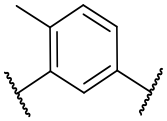
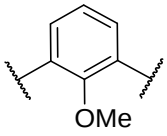
indazolilenilo, azaindazolilenilo, benzimidazolilenilo o azabenzimidazolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un indolilenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, -Cy- es un benzotiofenilenilo, benzofuranilenilo, isobenzofuranilenilo, benzoisooxazolilenilo, benzoisotiazolilenilo, benzoxazolilenilo, benzotiazolilenilo o benzotiadiazolilenilo opcionalmente sustituido.

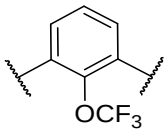
[00782] En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9-11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy- es un 4,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un opcionalmente sustituido  .

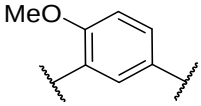
[00783] En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy- es un 5,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

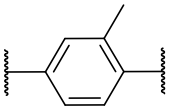
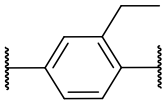
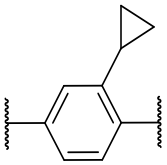
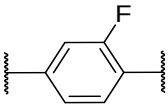
[00784] En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, -Cy- es un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, -Cy- es un 6,6-espirilo heterociclilenilo opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

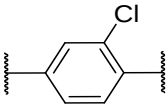
[00785] En algunas realizaciones, -Cy- es  , en el que R^{2w} y z se definen anteriormente y como se describe en el presente documento.

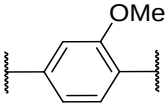
[00786] En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es 

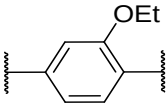
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

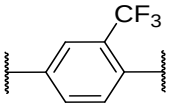
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

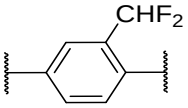
. En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es 

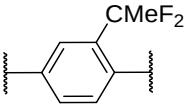
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

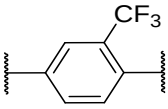
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

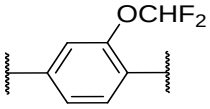
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

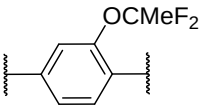
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

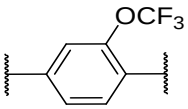
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es 

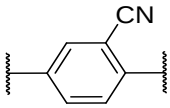
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

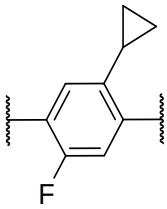
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

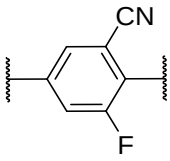
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

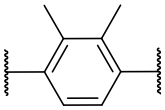
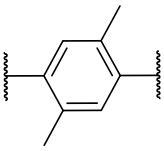
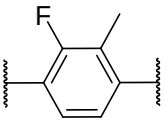
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

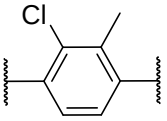
. En algunas realizaciones, -Cy- es

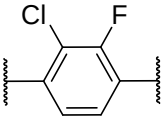


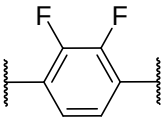
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

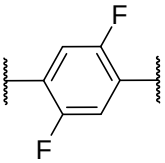
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

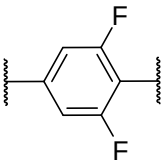
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

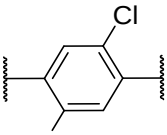
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

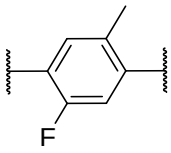
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

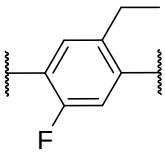
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

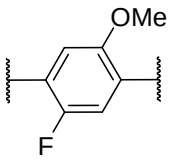
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

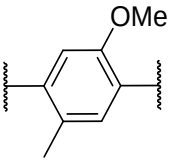
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

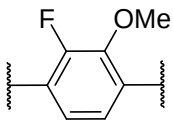
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

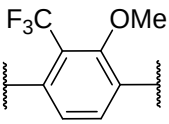
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es 

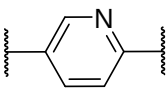
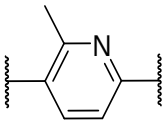
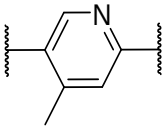
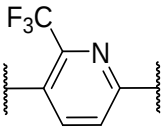
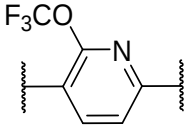
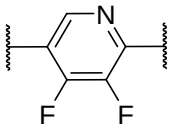
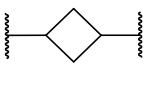
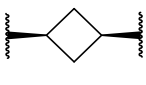
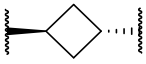
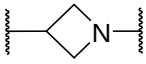
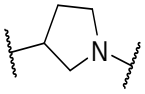
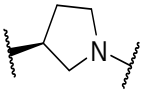
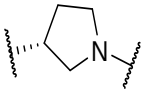
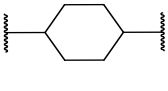
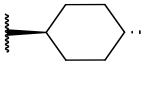
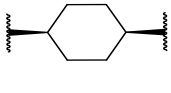
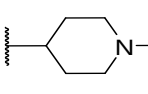
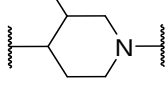
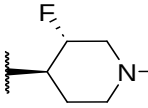
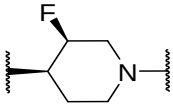
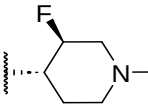
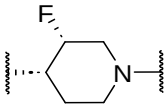
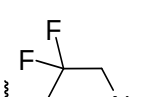
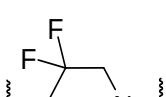
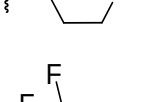
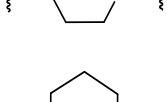
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

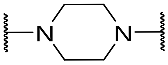
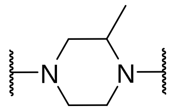
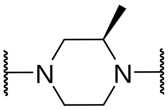
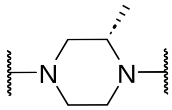
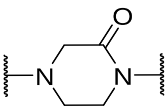
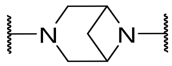
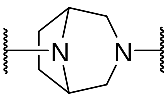
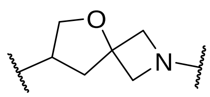
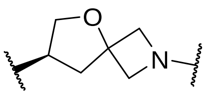
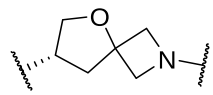
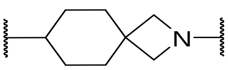
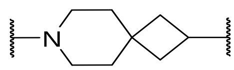
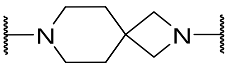
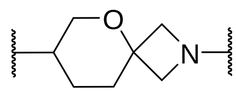
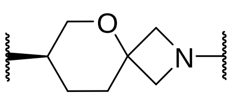
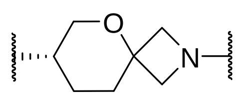
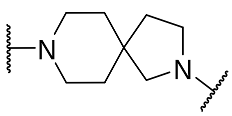
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

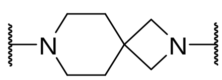
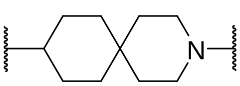
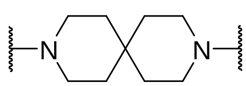
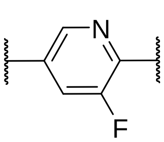
. En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es 

. En algunas realizaciones, -Cy- es


. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es
. En algunas realizaciones, -Cy- es
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es 
. En algunas realizaciones, -Cy- es

 . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  .

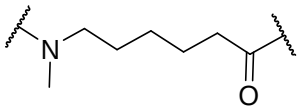
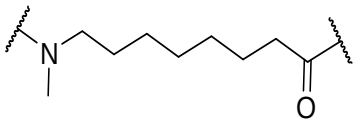
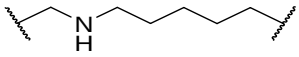
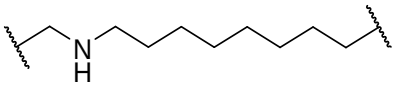
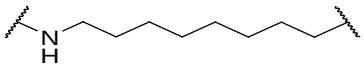
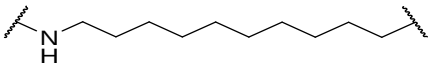
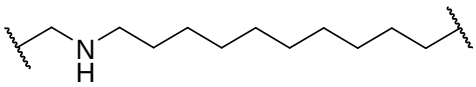
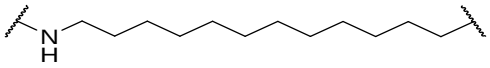
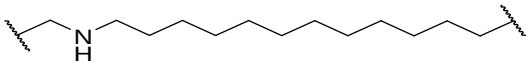
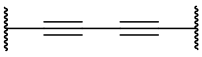
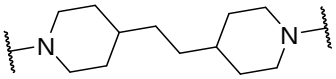
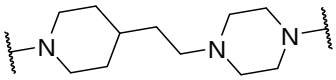
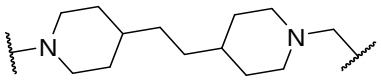
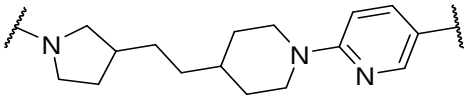
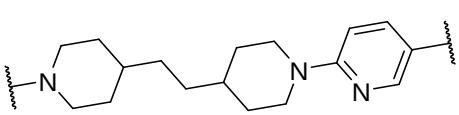
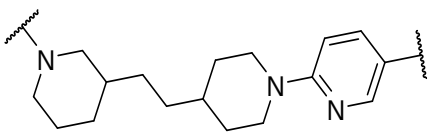
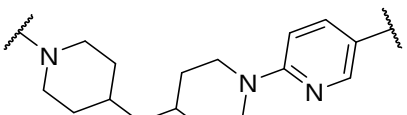
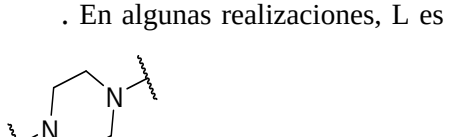
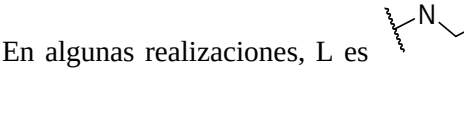
[00787] En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  . En algunas realizaciones, -Cy- es  .

[00788] En algunas realizaciones, -Cy- se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

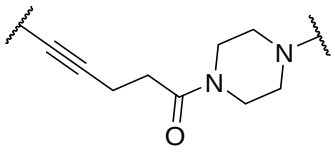
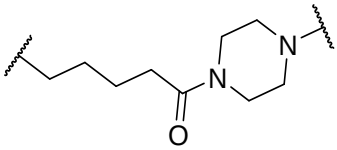
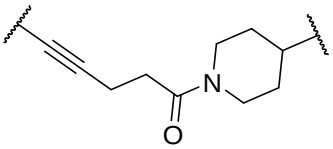
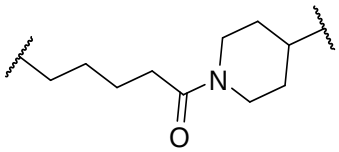
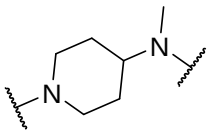
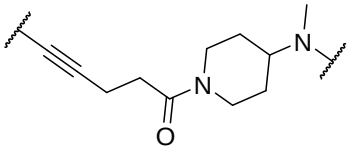
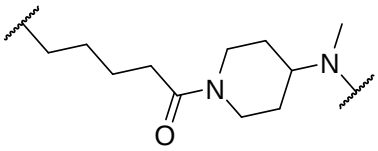
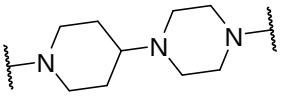
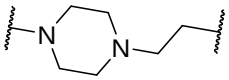
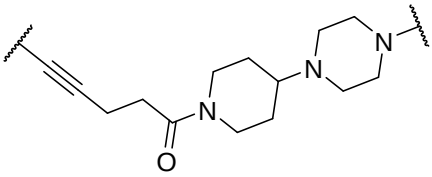
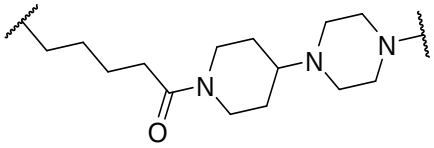
[00789] En algunas realizaciones, r es 0. En algunas realizaciones, r es 1. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, r es 4. En algunas realizaciones, r es 5. En

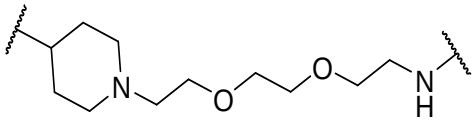
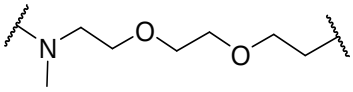
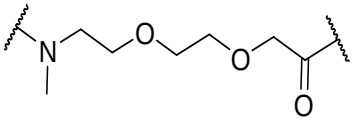
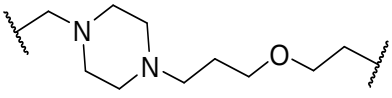
algunas realizaciones, r es 6. En algunas realizaciones, r es 7. En algunas realizaciones, r es 8. En algunas realizaciones, r es 9. En algunas realizaciones, r es 10.

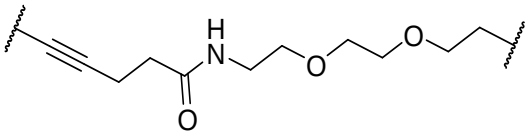
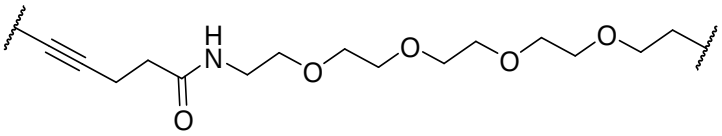
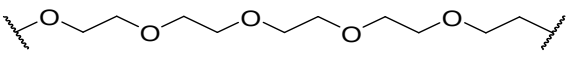
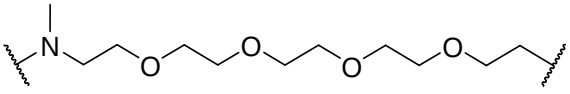
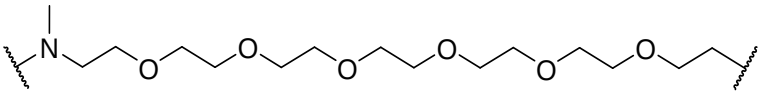
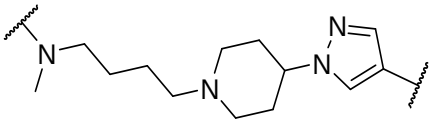
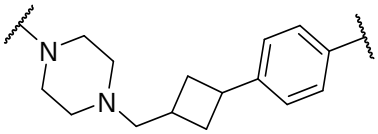
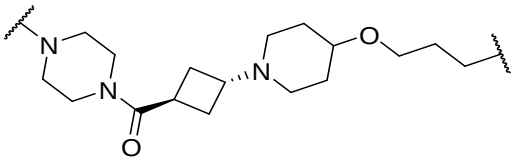
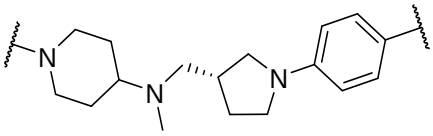
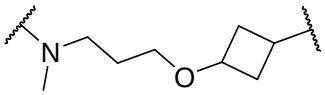
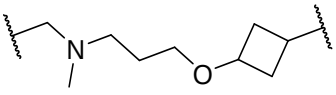
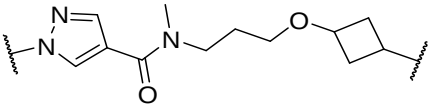
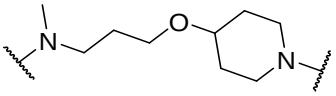
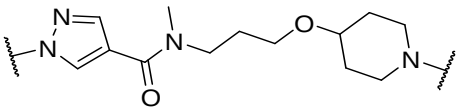
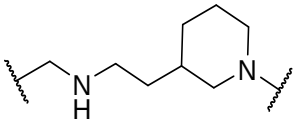
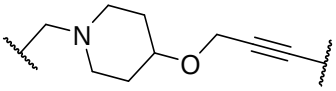
[00790] En algunas realizaciones, r se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

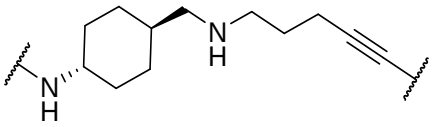
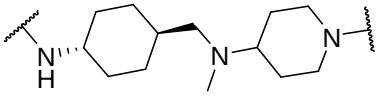
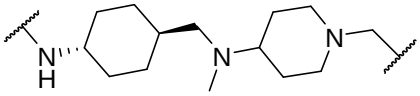
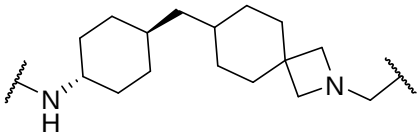
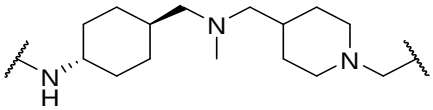
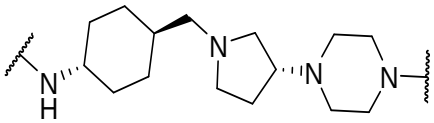
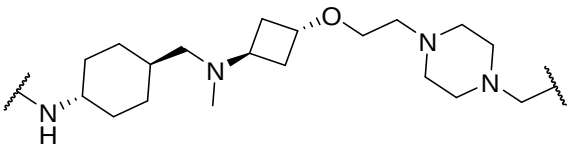
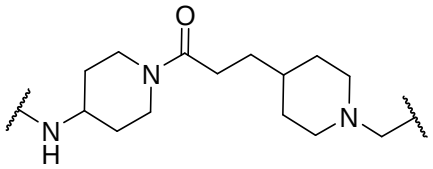
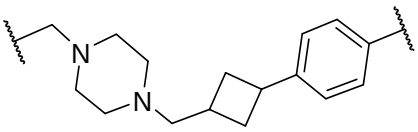
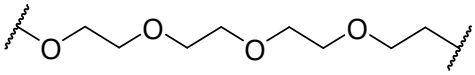
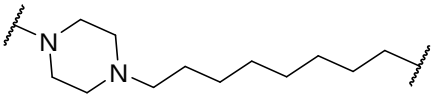
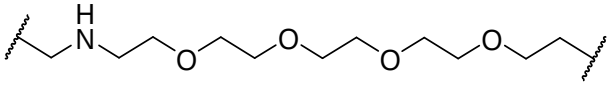
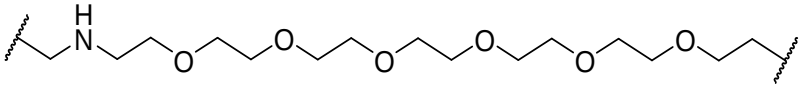
[00791] En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es .

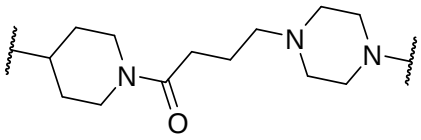
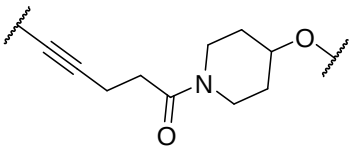
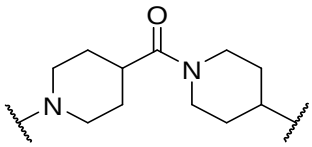
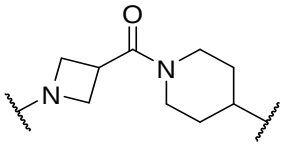
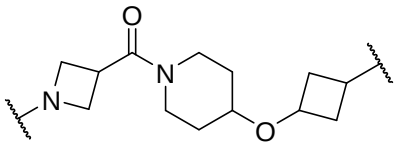
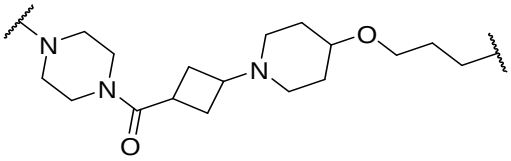
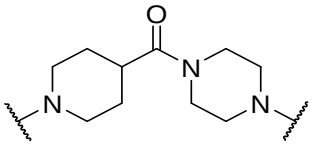
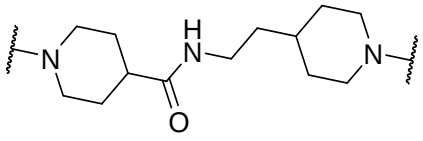
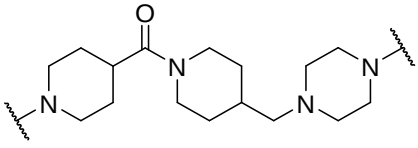
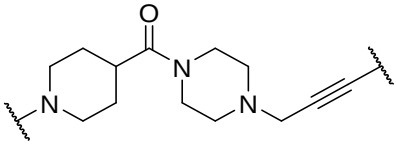
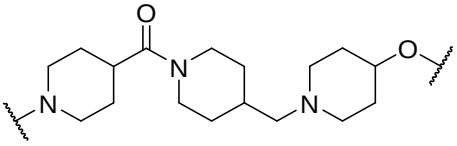
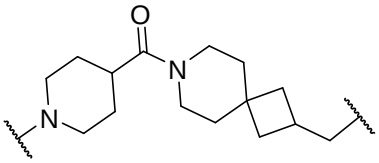
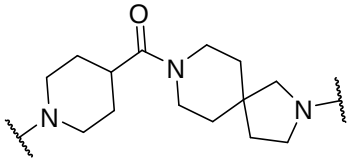
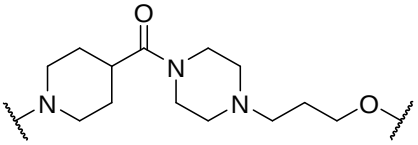
En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas

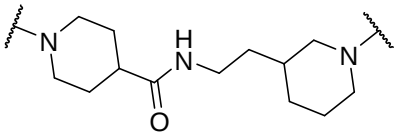
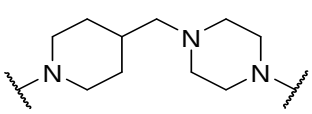
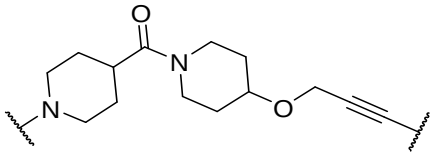
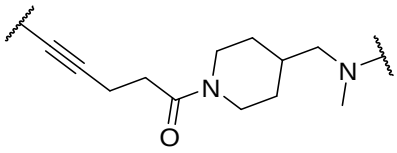
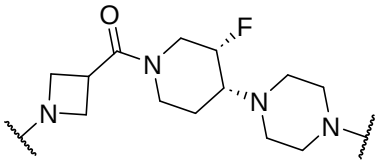
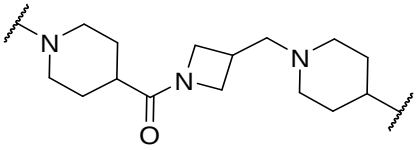
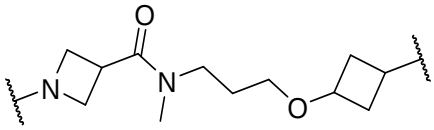
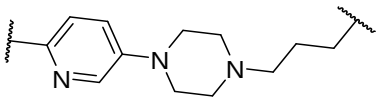
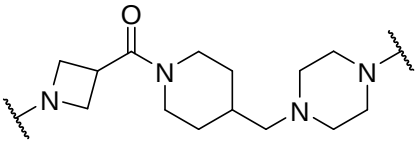
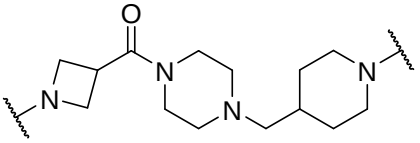
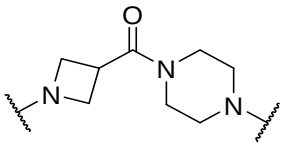
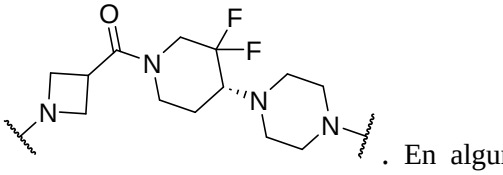
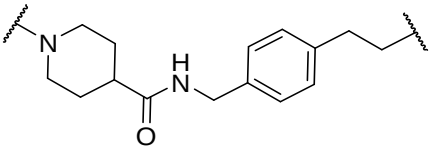
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es 

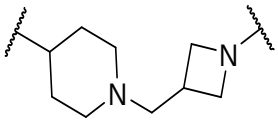
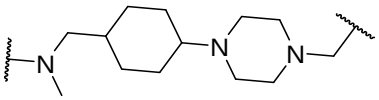
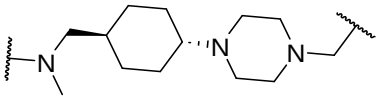
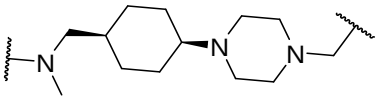
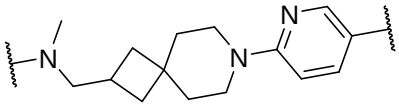
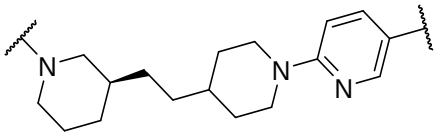
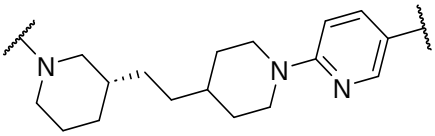
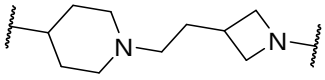
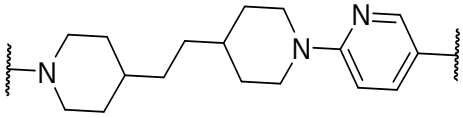
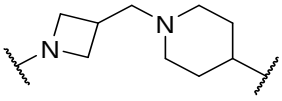
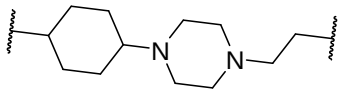
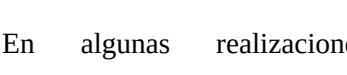
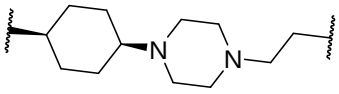
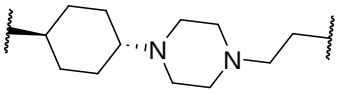
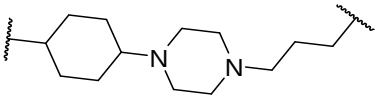
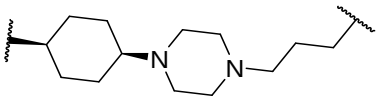
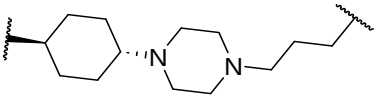
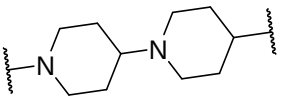
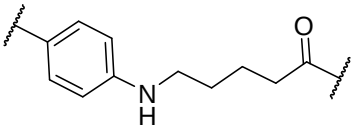
. En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es

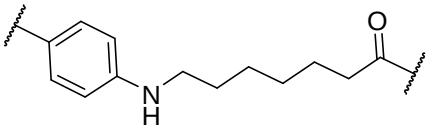

. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas

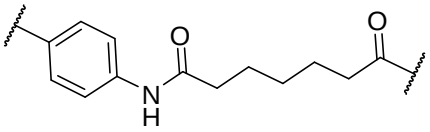
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es

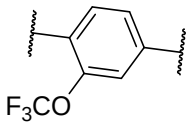

. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En

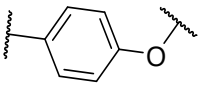
algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es 

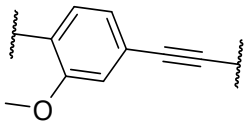

. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es

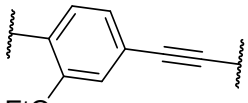


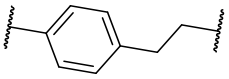
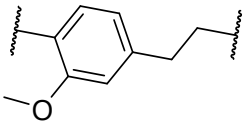
. En algunas realizaciones, L es 

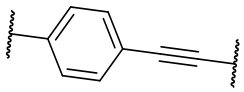
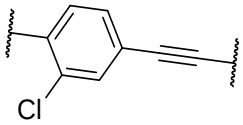
. En algunas realizaciones, L es 

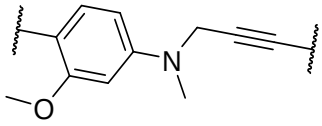
. En algunas realizaciones, L es 

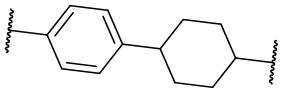
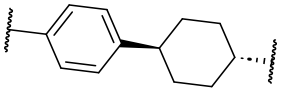
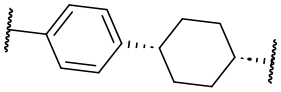
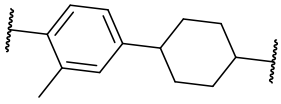
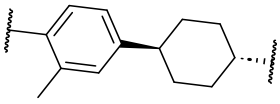
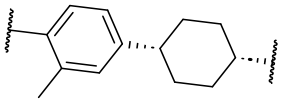
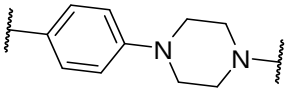
. En algunas realizaciones, L es 

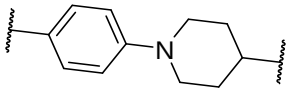
. En algunas realizaciones, L es 

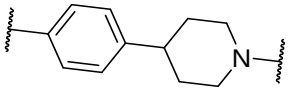
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 

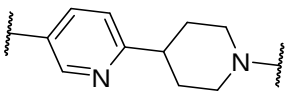
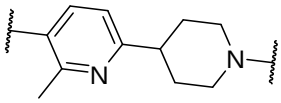
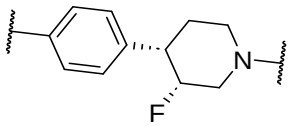
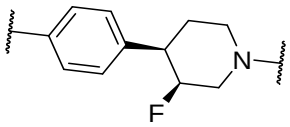
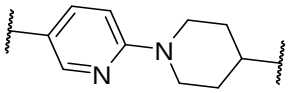
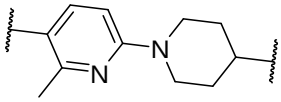
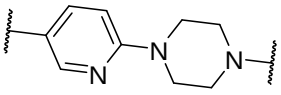
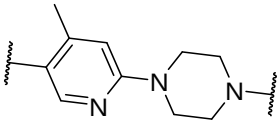
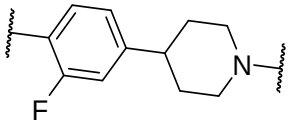
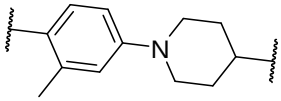
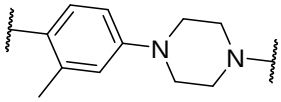
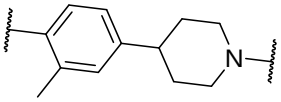
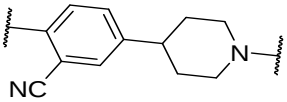
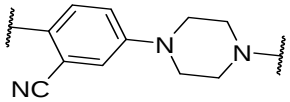
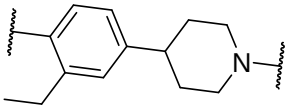
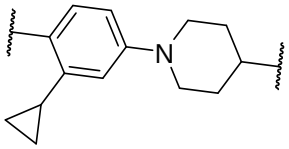
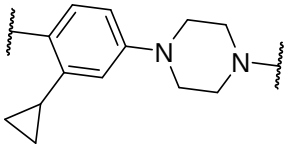
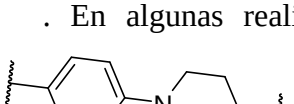
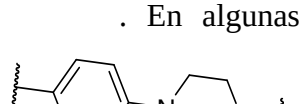
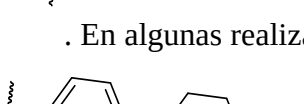
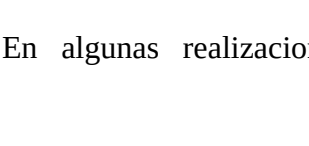
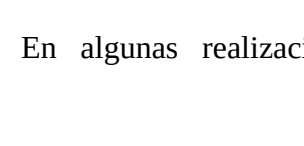
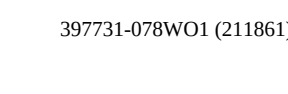
. En algunas realizaciones, L es 

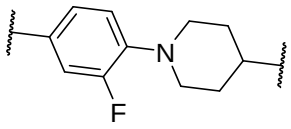
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 

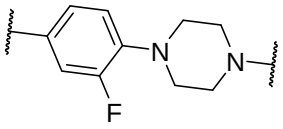
. En algunas realizaciones, L es 

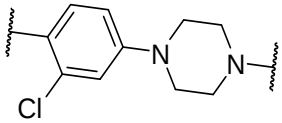
. En algunas realizaciones, L es 

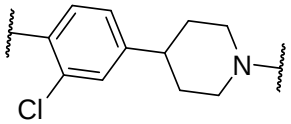
. En algunas realizaciones, L es

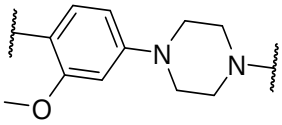
 . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es

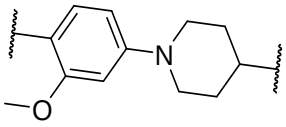


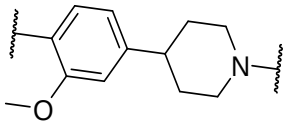
. En algunas realizaciones, L es 

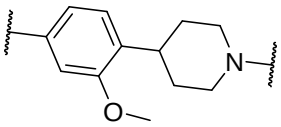
. En algunas realizaciones, L es 

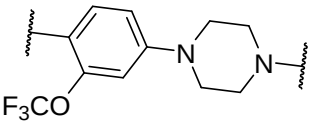
. En algunas realizaciones, L es 

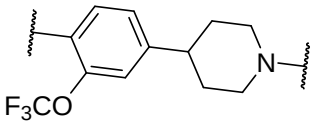
. En algunas realizaciones, L es 

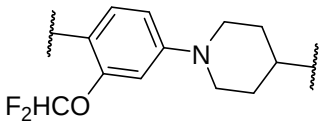
. En algunas realizaciones, L es 

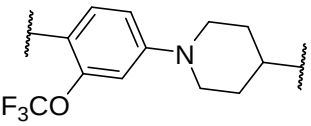
. En algunas realizaciones, L es 

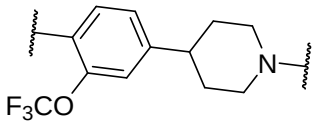
. En algunas realizaciones, L es 

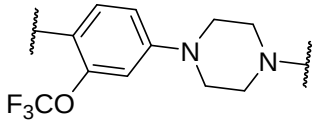
. En algunas realizaciones, L es 

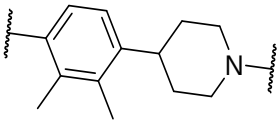
. En algunas realizaciones, L es 

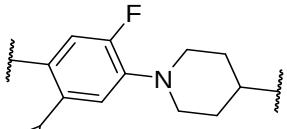
. En algunas realizaciones, L es 

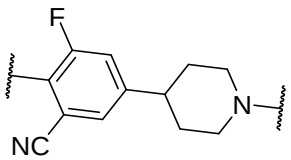
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

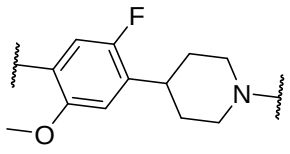
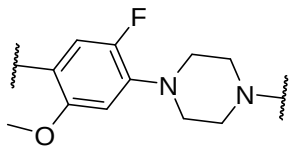
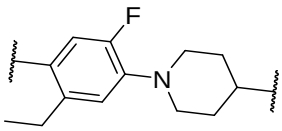
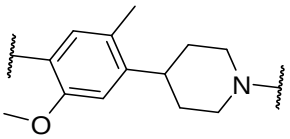
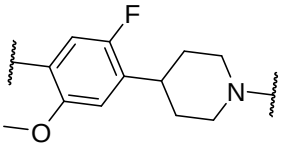
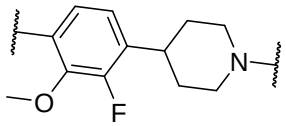
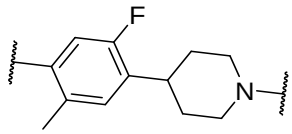
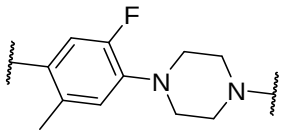
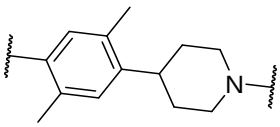
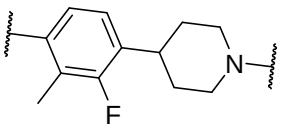
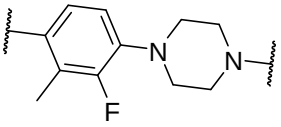
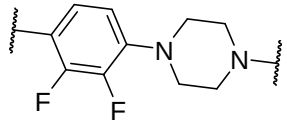
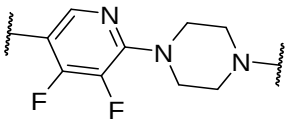
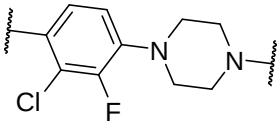
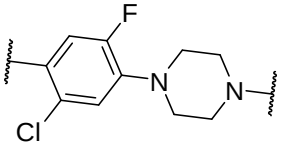
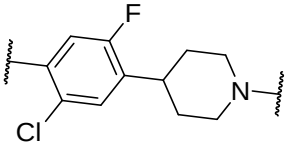
. En algunas realizaciones, L es 

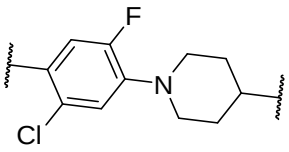
. En algunas realizaciones, L es 

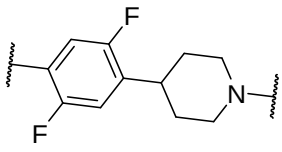
. En algunas realizaciones, L es 

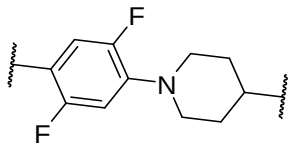
. En algunas realizaciones, L es 

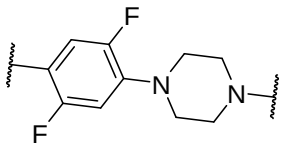
.

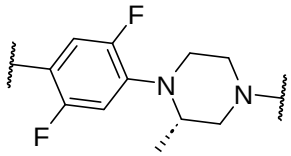
En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es

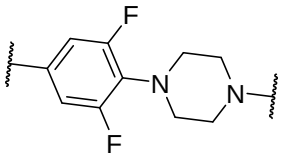


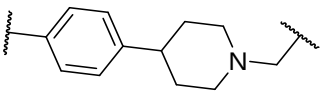
. En algunas realizaciones, L es 

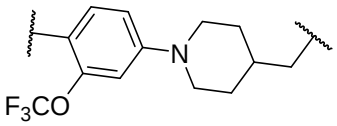
. En algunas realizaciones, L es 

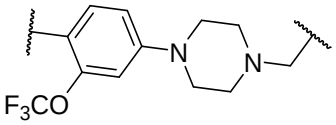
. En algunas realizaciones, L es 

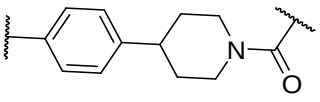
. En algunas realizaciones, L es 

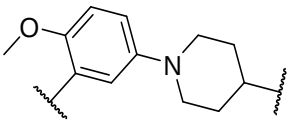
. En algunas realizaciones, L es 

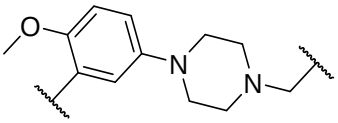
. En algunas realizaciones, L es 

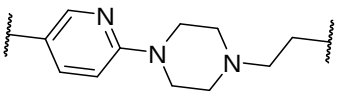
. En algunas realizaciones, L es 

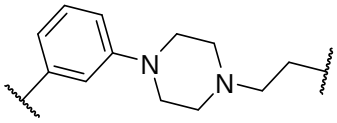
. En algunas realizaciones, L es 

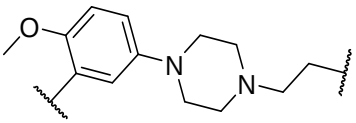
. En algunas realizaciones, L es 

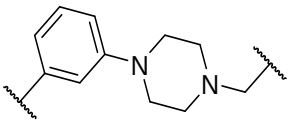
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

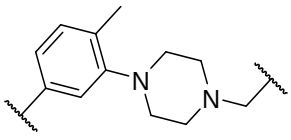
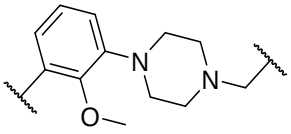
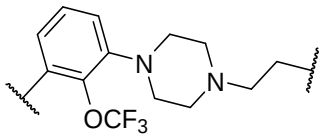
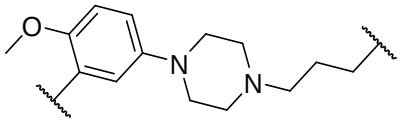
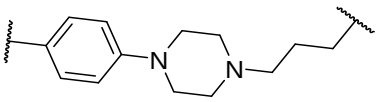
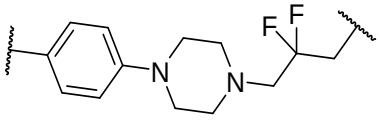
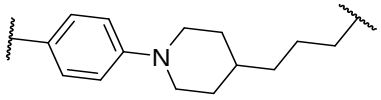
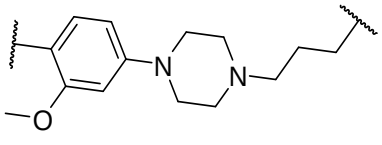
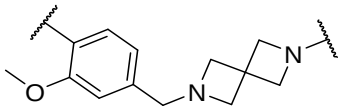
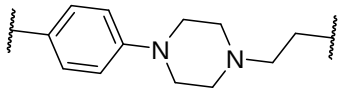
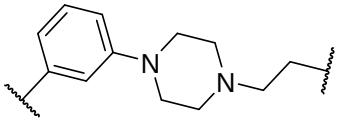
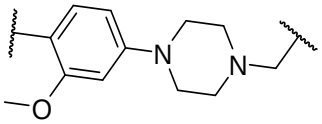
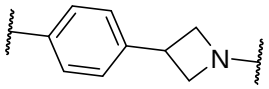
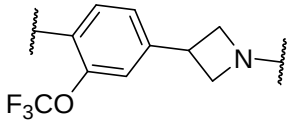
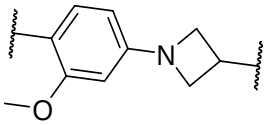
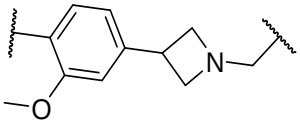
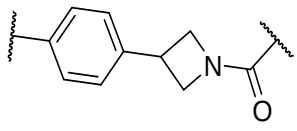
. En algunas realizaciones, L es 

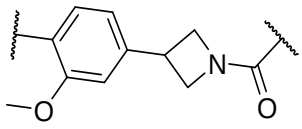
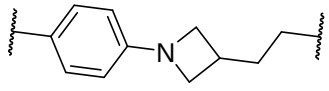
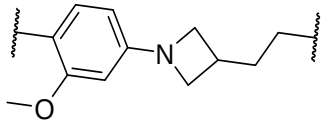
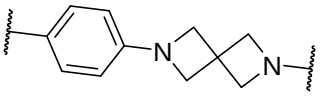
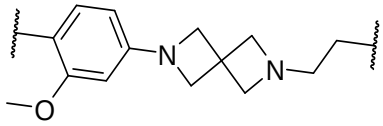
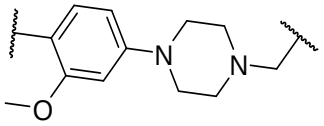
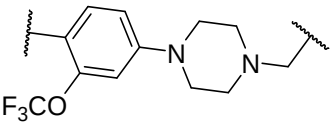
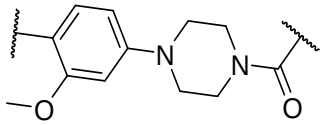
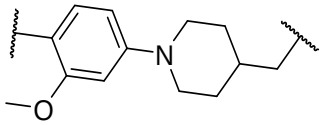
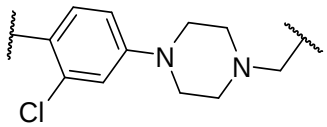
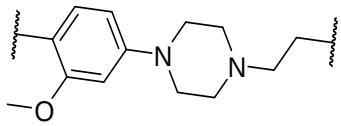
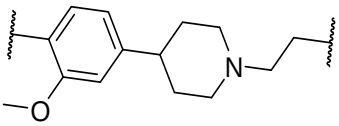
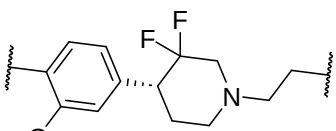
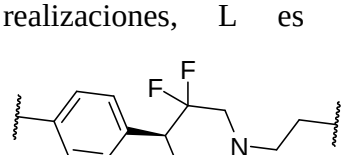
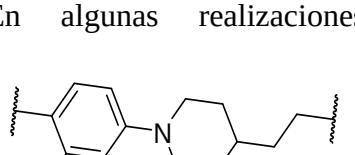
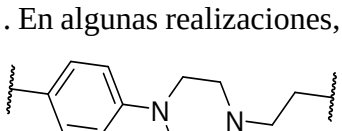
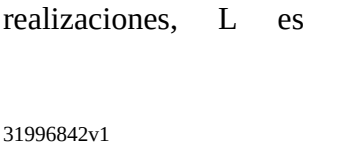
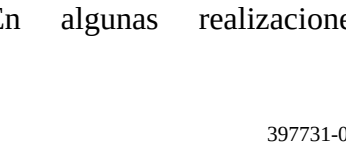
. En algunas realizaciones, L es 

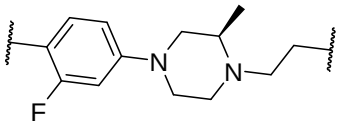
. En algunas realizaciones, L es 

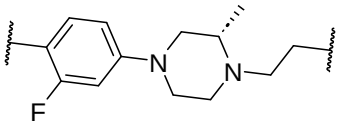
. En algunas realizaciones, L es 

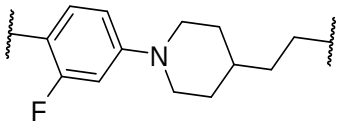
. En algunas

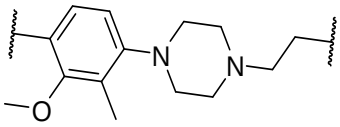
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

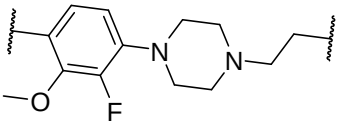
. En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es

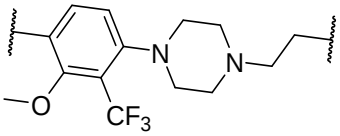


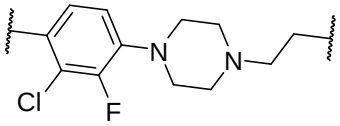
. En algunas realizaciones, L es 

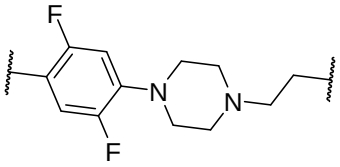
. En algunas realizaciones, L es 

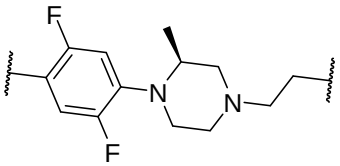
. En algunas realizaciones, L es 

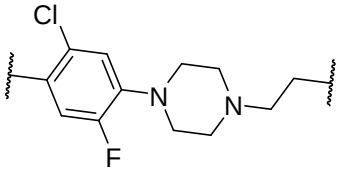
. En algunas realizaciones, L es 

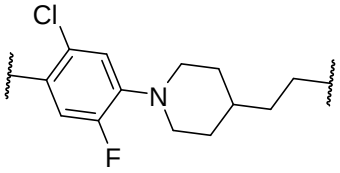
. En algunas realizaciones, L es 

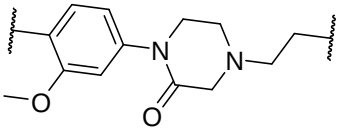
. En algunas realizaciones, L es 

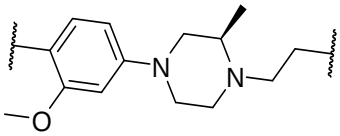
. En algunas realizaciones, L es 

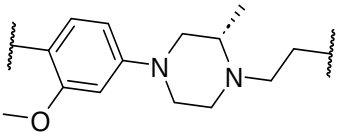
. En algunas realizaciones, L es 

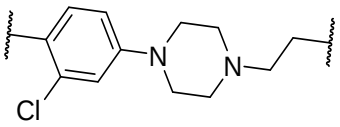
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

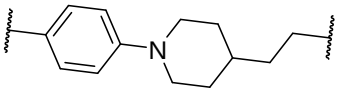
. En algunas realizaciones, L es 

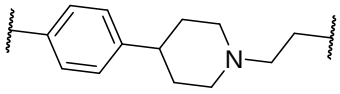
. En algunas realizaciones, L es 

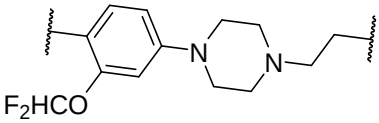
. En algunas realizaciones, L es 

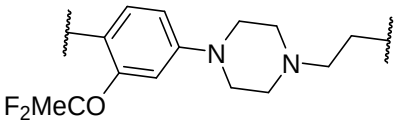
. En algunas realizaciones, L es 

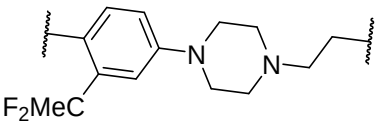
. En algunas realizaciones, L es

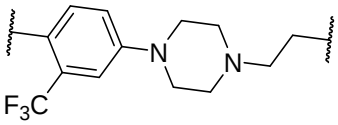


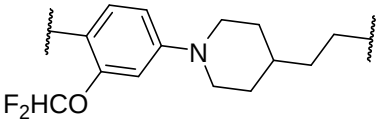
. En algunas realizaciones, L es 

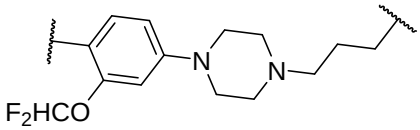
. En algunas realizaciones, L es 

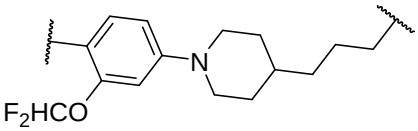
. En algunas realizaciones, L es 

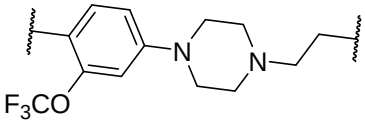
. En algunas realizaciones, L es 

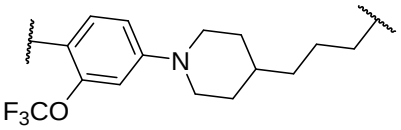
. En algunas realizaciones, L es 

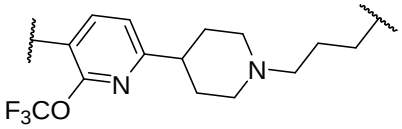
. En algunas realizaciones, L es 

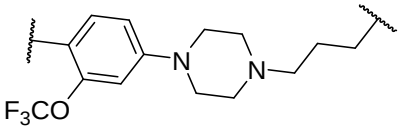
. En algunas realizaciones, L es 

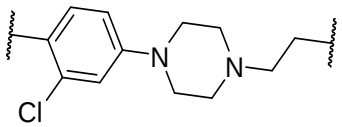
. En algunas realizaciones, L es 

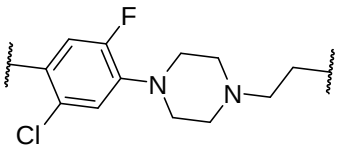
. En algunas realizaciones, L es 

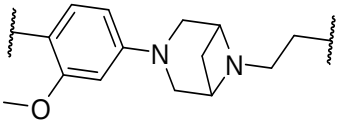
. En algunas realizaciones, L es 

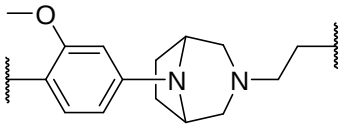
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

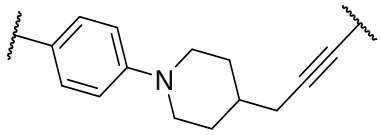
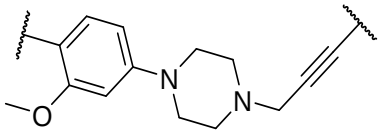
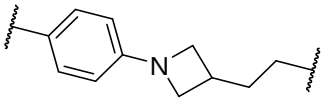
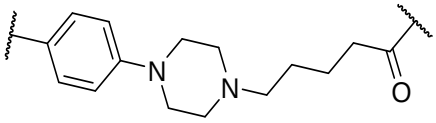
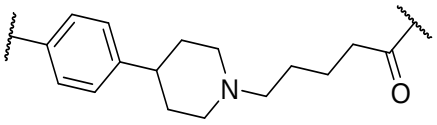
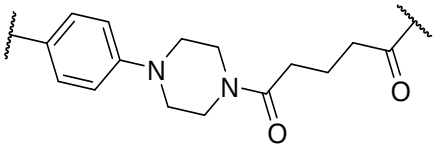
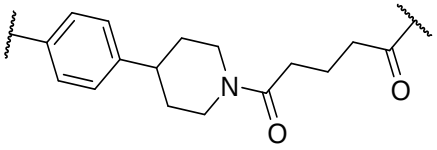
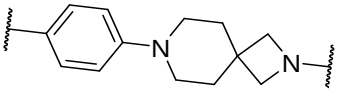
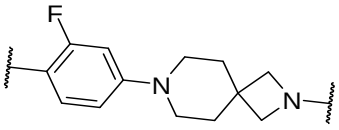
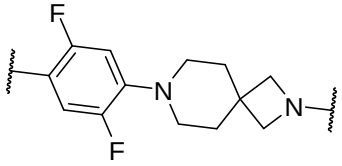
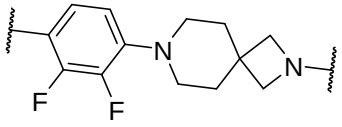
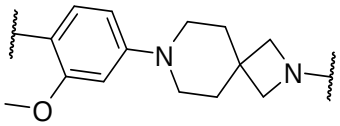
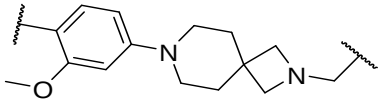
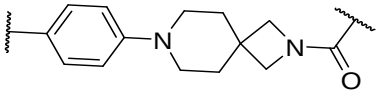
. En algunas realizaciones, L es 

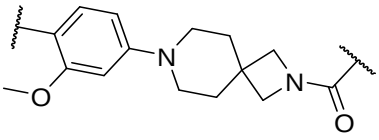
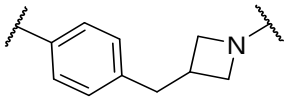
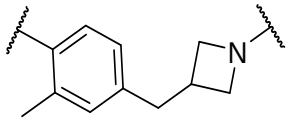
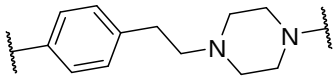
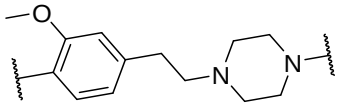
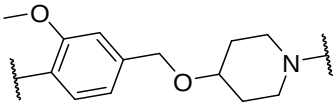
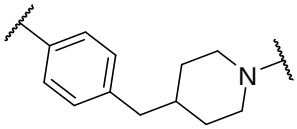
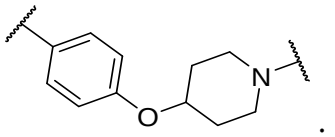
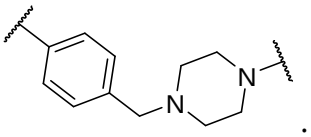
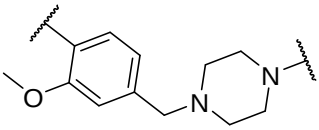
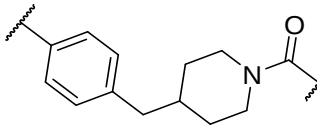
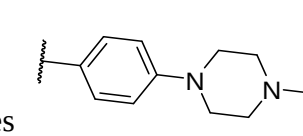
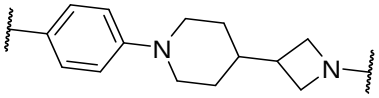
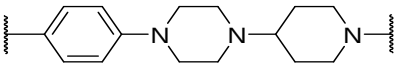
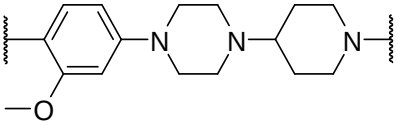
. En algunas realizaciones, L es 

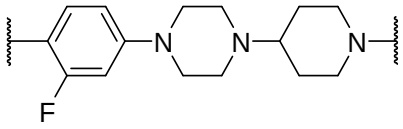
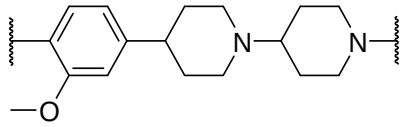
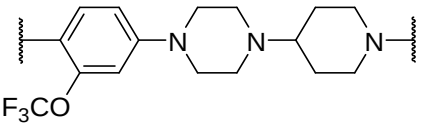
. En algunas realizaciones, L es 

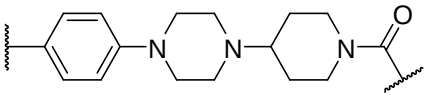
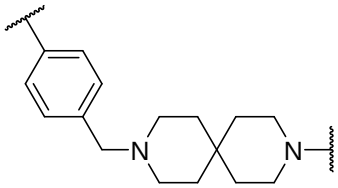
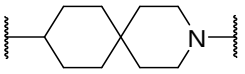
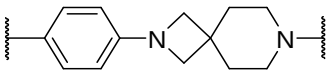
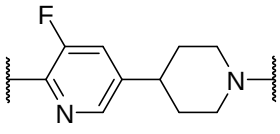
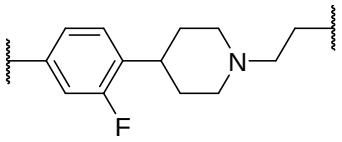
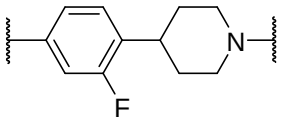
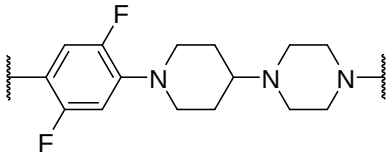
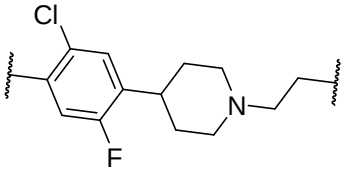
. En algunas realizaciones, L es 

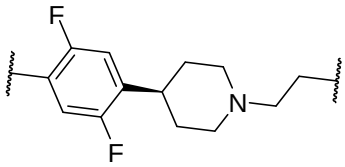
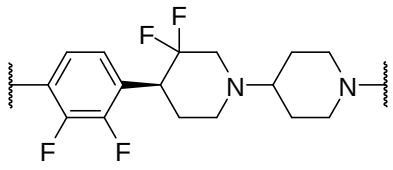
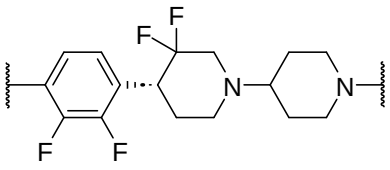
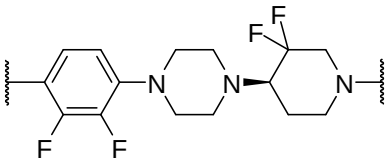
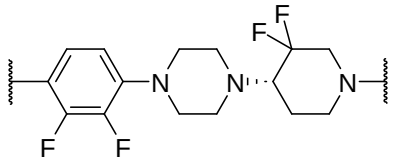
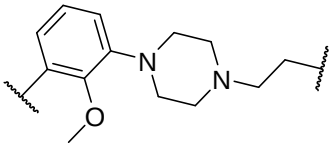
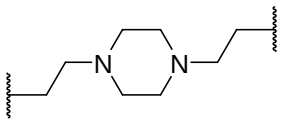
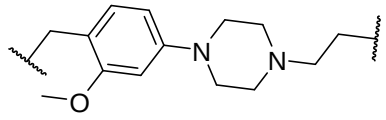
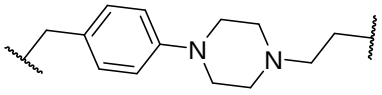
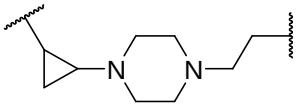
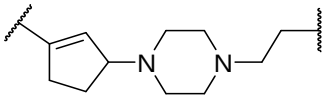
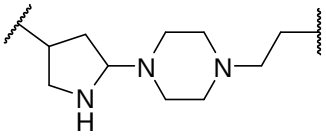
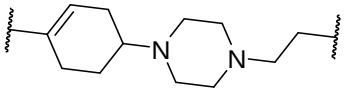
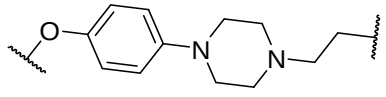
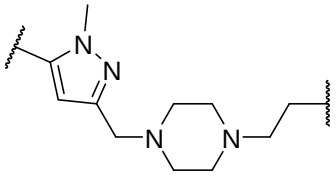
. En algunas

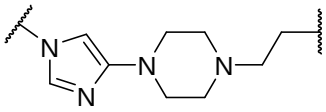
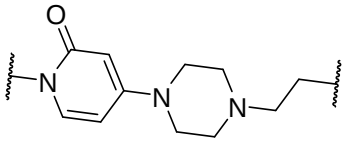
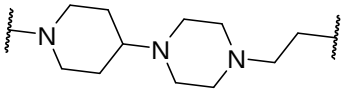
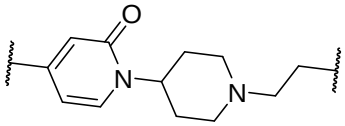
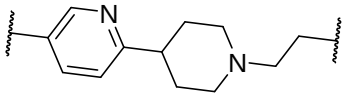
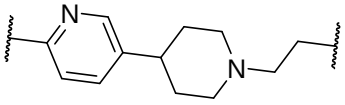
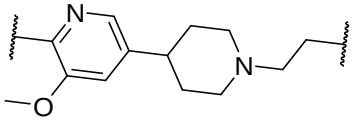
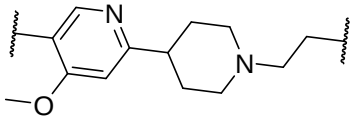
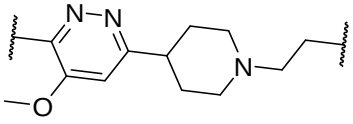
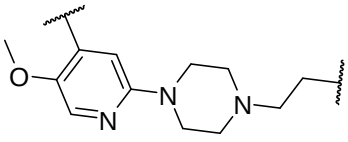
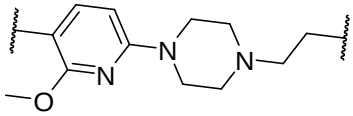
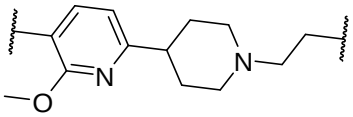
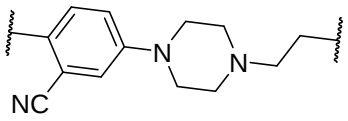
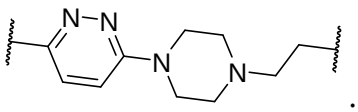
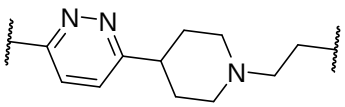
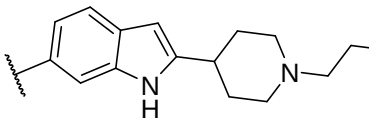
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En

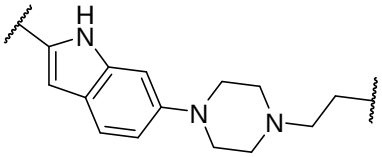
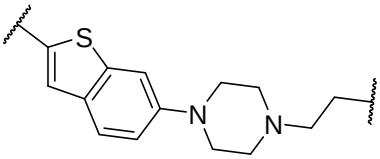
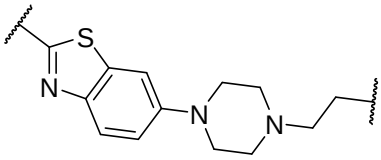
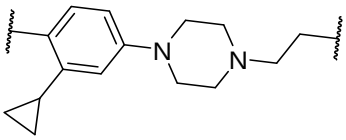
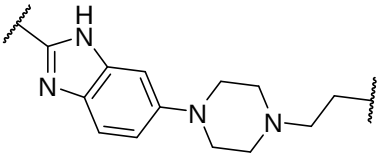
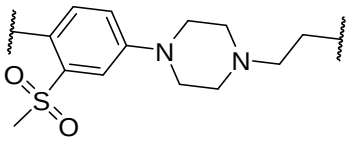
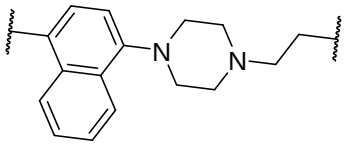
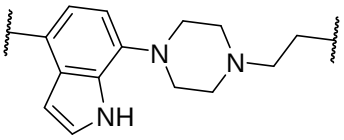
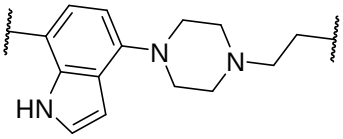
algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

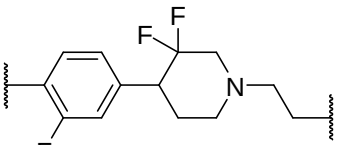
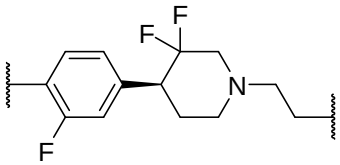
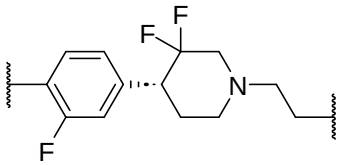
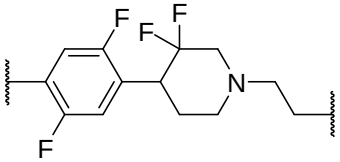
En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

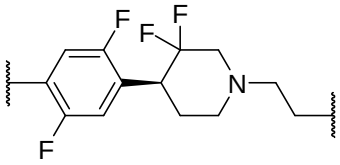
[00792] En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es .

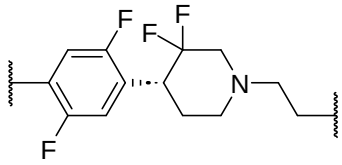
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

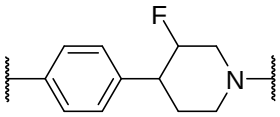
realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  . En algunas realizaciones, L es  .

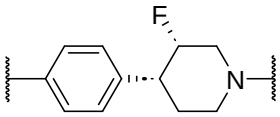

. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
.

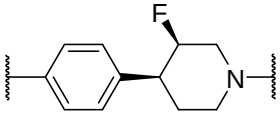
[00793] En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
. En algunas realizaciones, L es 
.

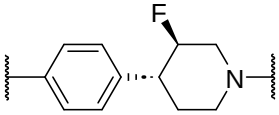


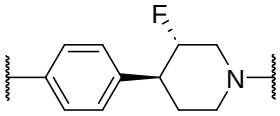
. En algunas realizaciones, L es 

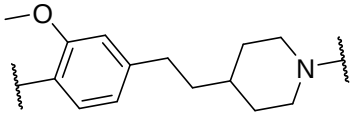
. En algunas realizaciones, L es 

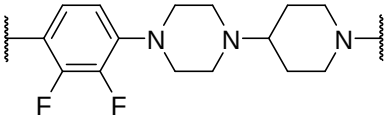
. En algunas realizaciones, L es 

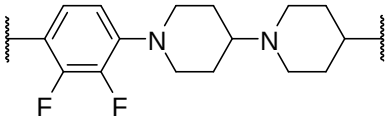
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

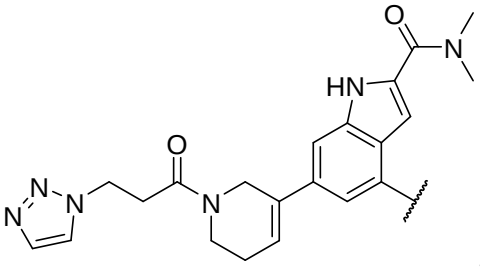
. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

. En algunas realizaciones, L es 

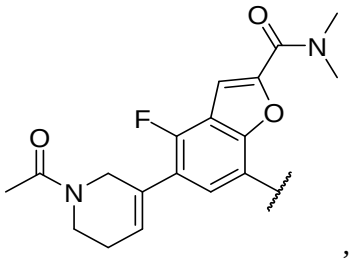
.

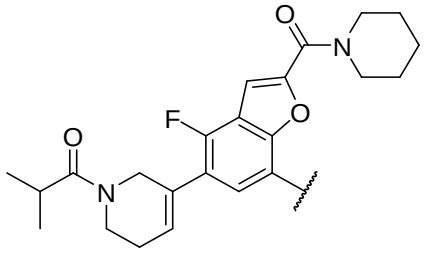
[00794] En algunas realizaciones, L se selecciona entre los representados en la **Tabla 1**, a continuación.

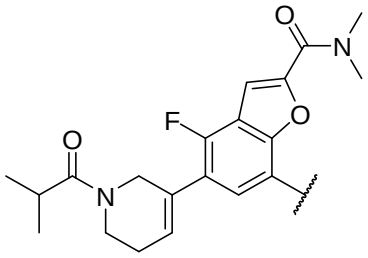
[00795] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es 

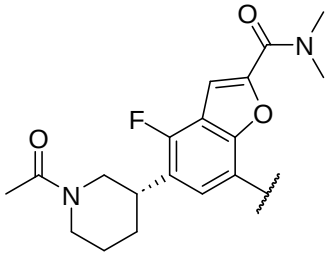
, LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

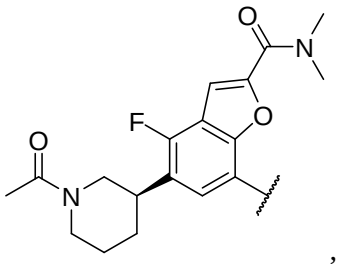
[00796] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

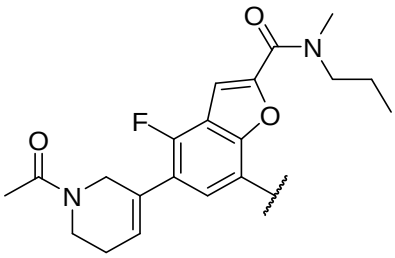
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

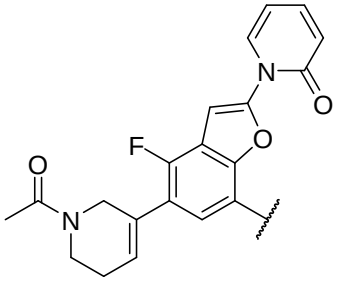
[00797] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00798] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00799] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00800] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00801] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00802] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

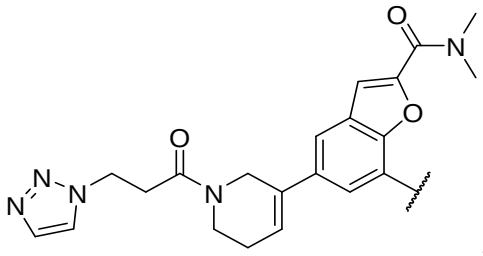
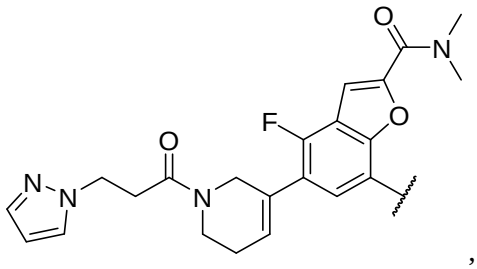
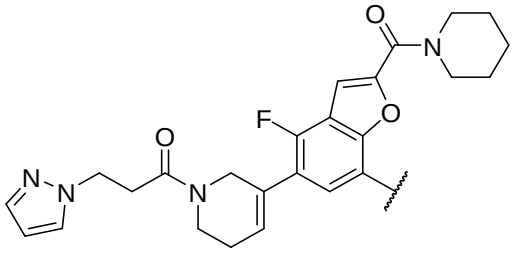
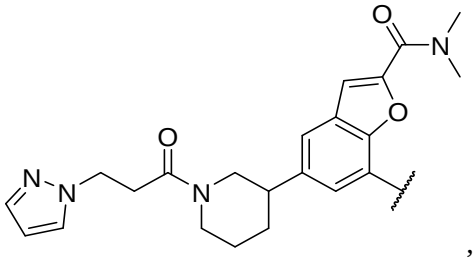
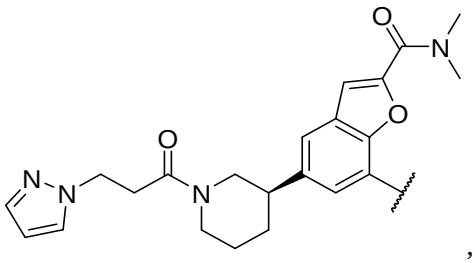
[00803] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la

Tabla B a continuación.

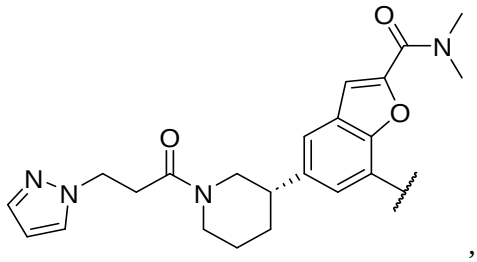
[00804] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

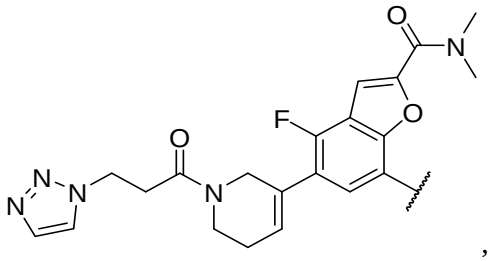
[00805] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

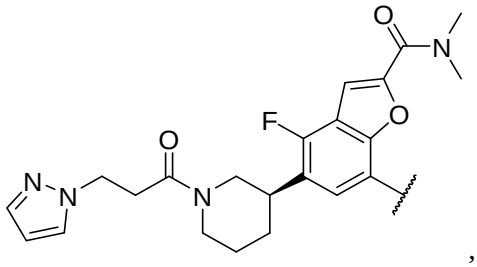
[00806] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00807] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

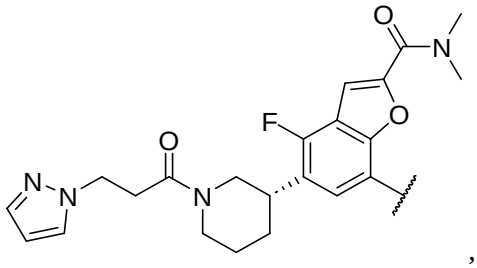
selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

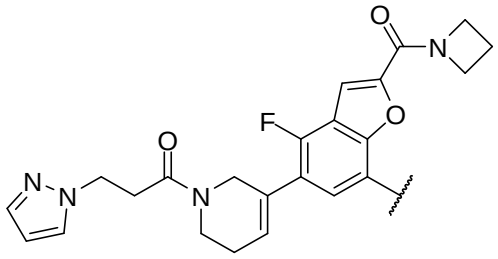
[00808] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

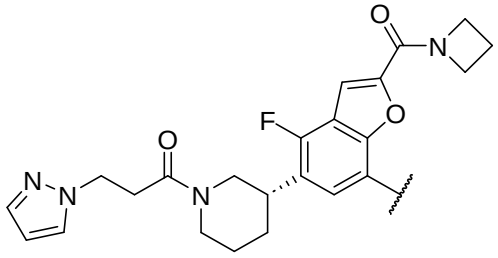
[00809] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

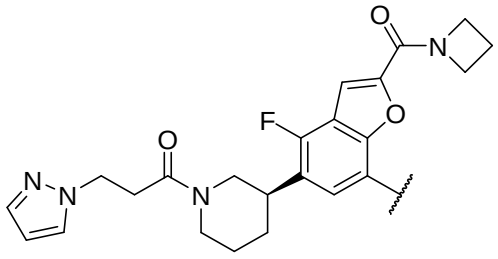
[00810] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

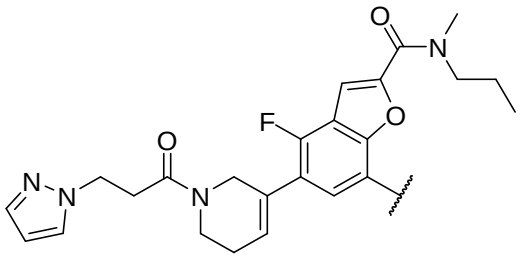
[00811] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

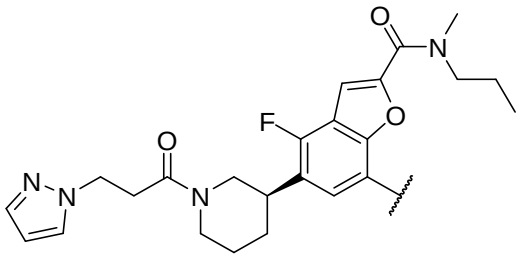
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

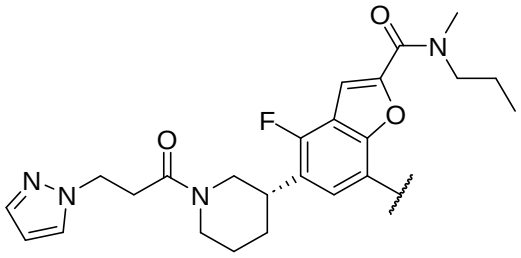
[00812] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

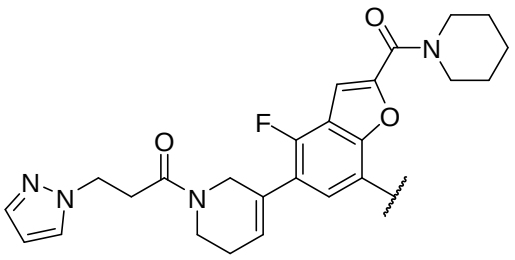
[00813] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00814] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

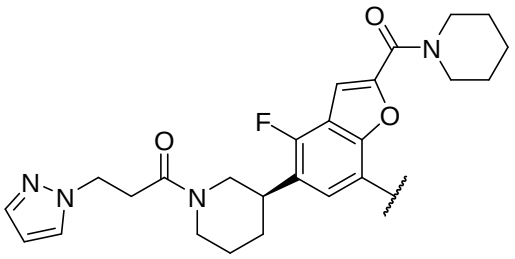
[00815] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

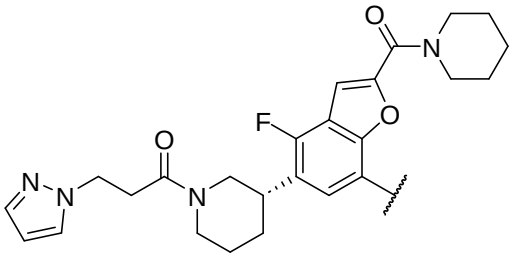
[00816] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

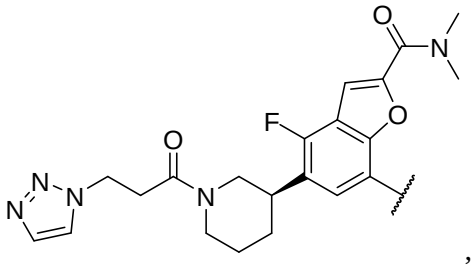
[00817] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

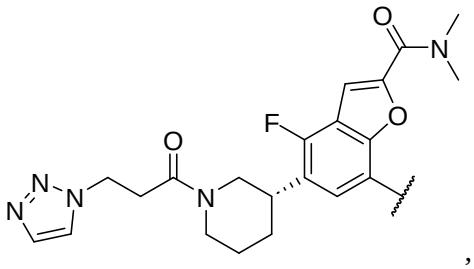
[00818] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de

la **Tabla B** a continuación.

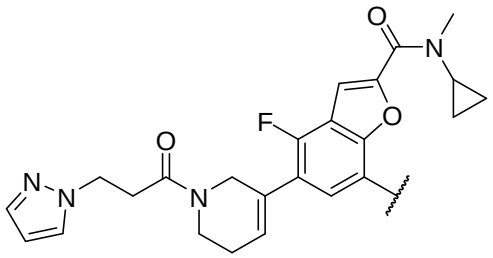
[00819] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

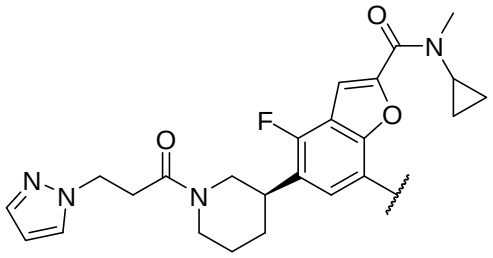
[00820] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

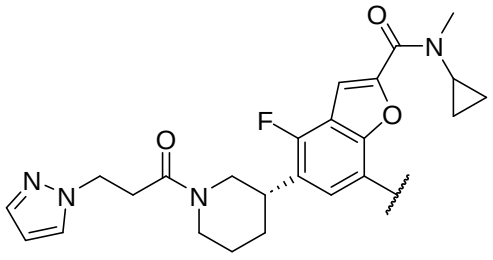
[00821] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00822] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

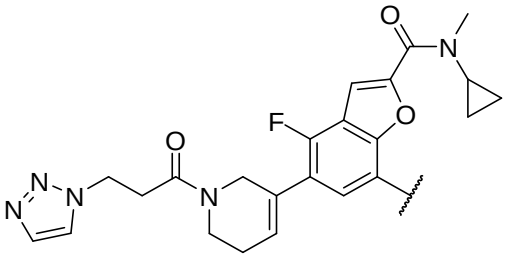
selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

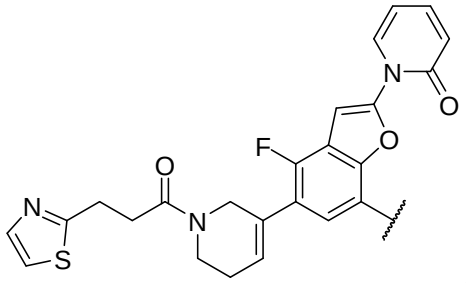
[00823] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

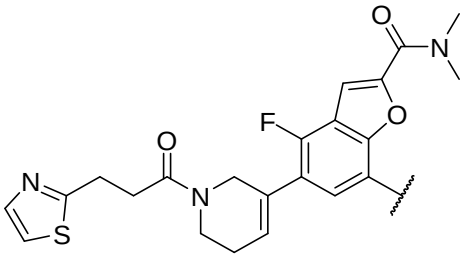
[00824] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

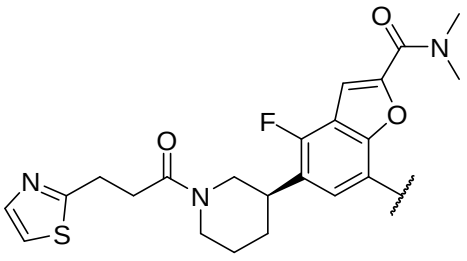
[00825] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

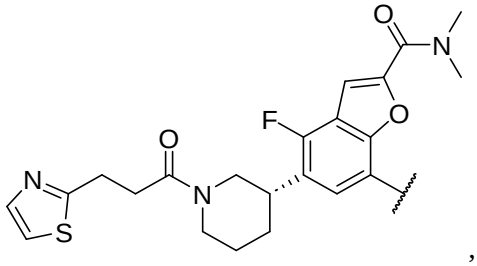
[00826] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

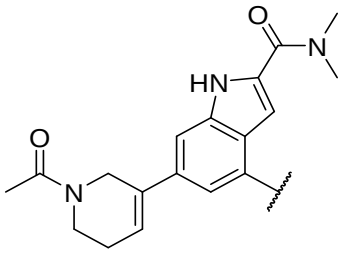
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

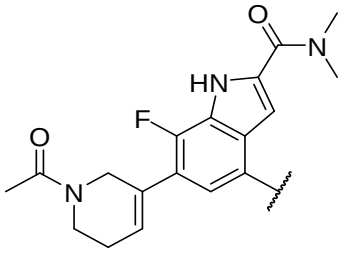
[00827] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

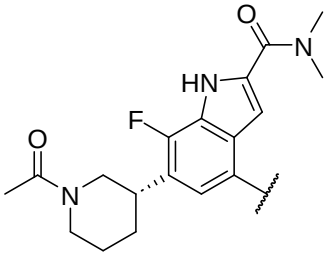
[00828] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00829] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

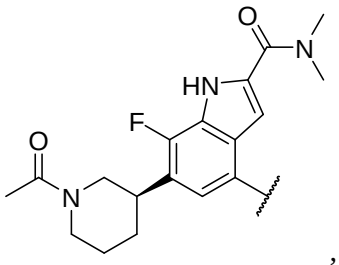
[00830] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

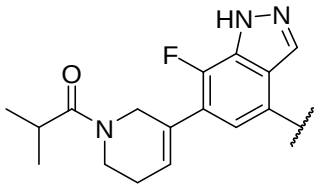
[00831] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

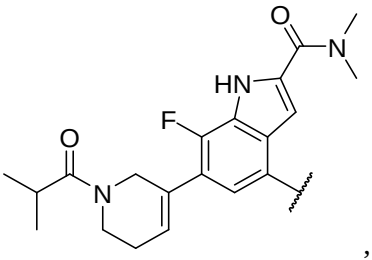
[00832] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

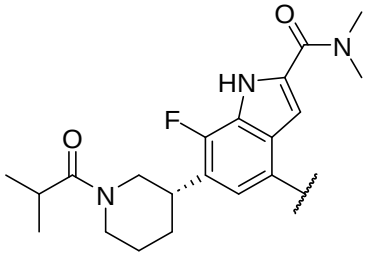
[00833] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a

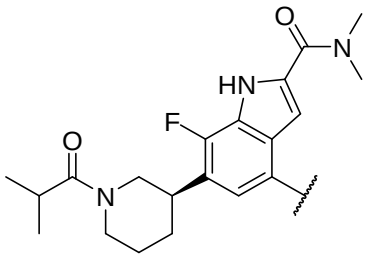
continuación.

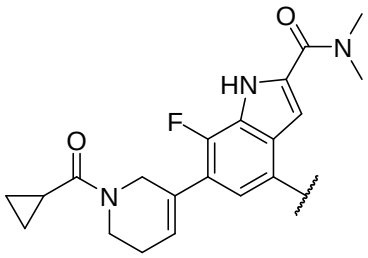
[00834] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

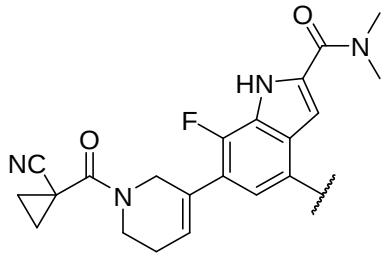
[00835] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00836] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00837] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00838] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00839] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00840] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

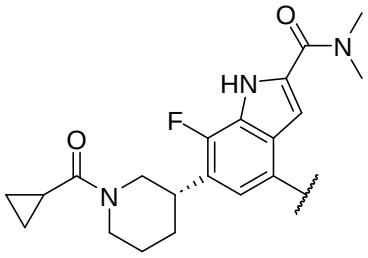
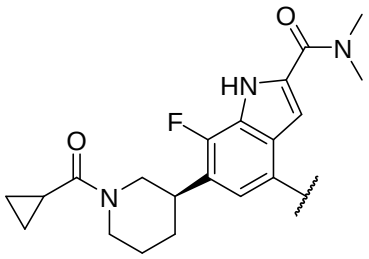
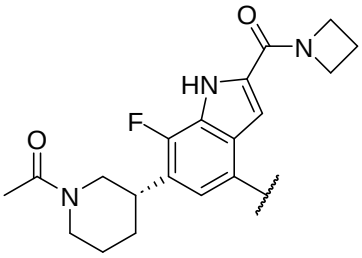
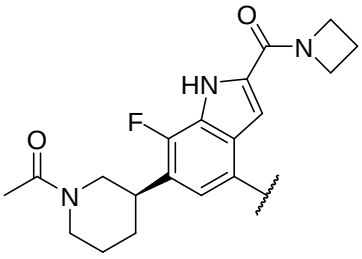
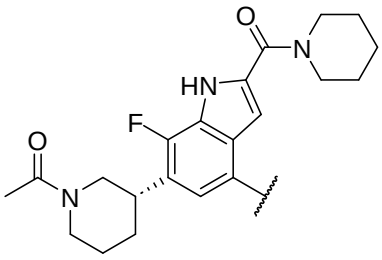
[00841] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la

Tabla B a continuación.

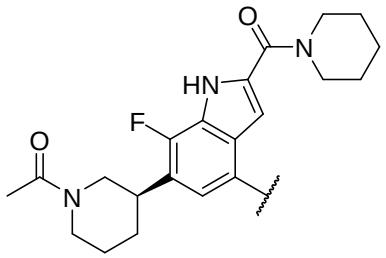
[00842] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

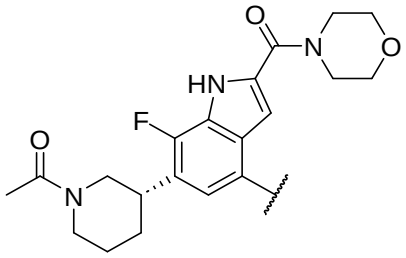
[00843] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

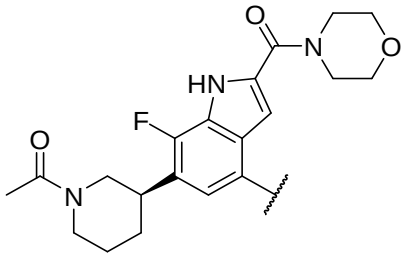
[00844] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00845] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

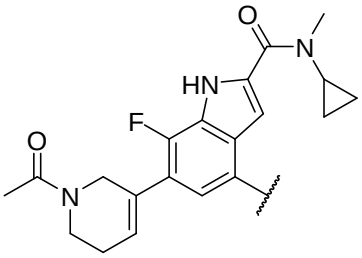
selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00846] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00847] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

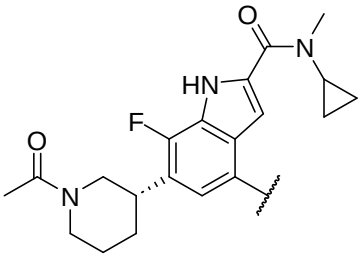
[00848] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00849] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable



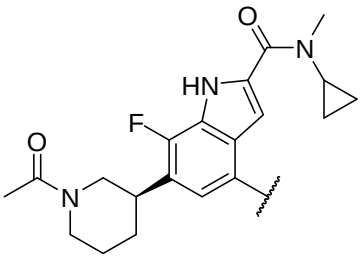
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00850] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable



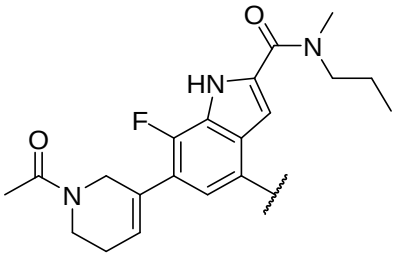
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00851] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

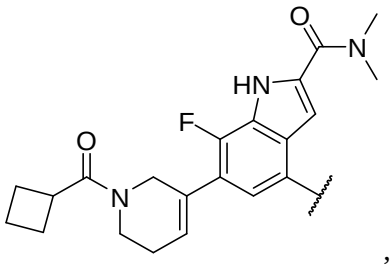


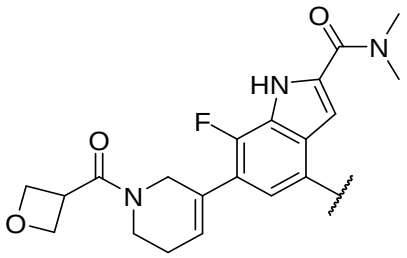
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

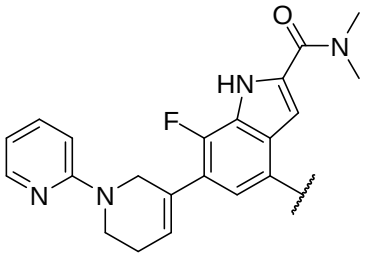
[00852] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

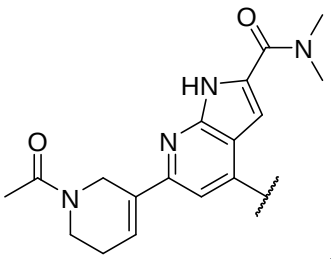


del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

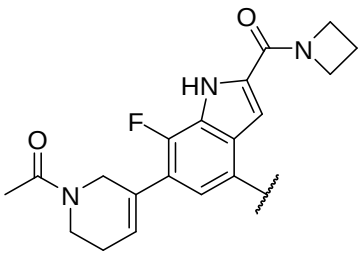
[00853] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

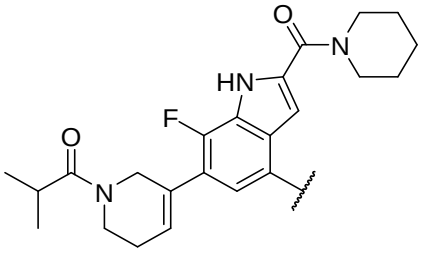
[00854] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

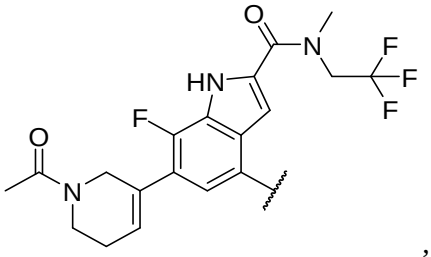
[00855] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

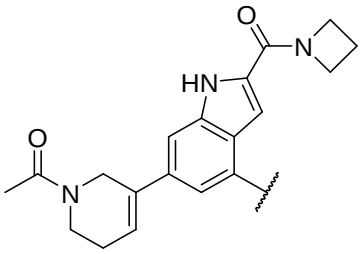
[00856] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a

continuación.

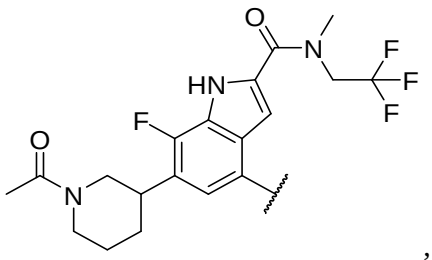
[00857] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

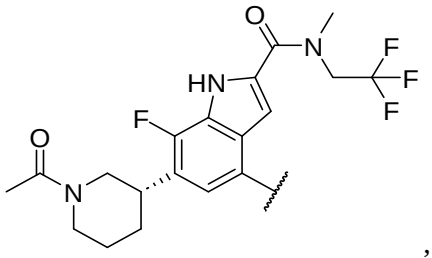
[00858] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

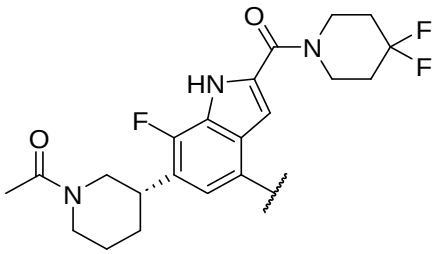
[00859] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00860] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona

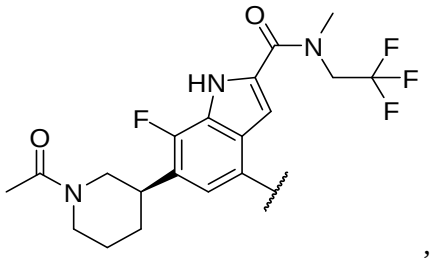
de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

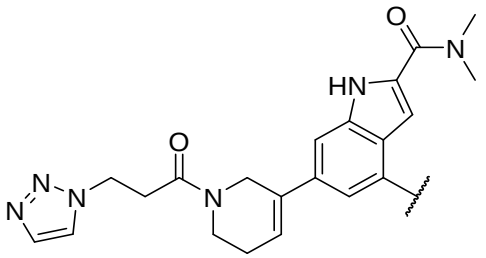
[00861] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

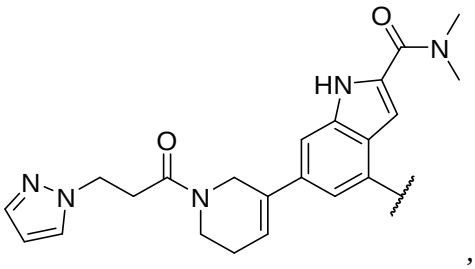
[00862] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

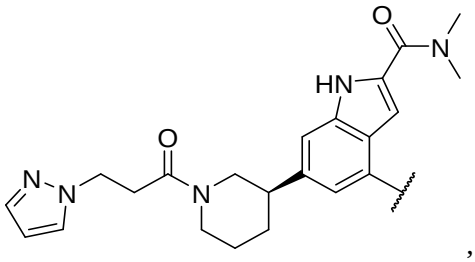
[00863] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

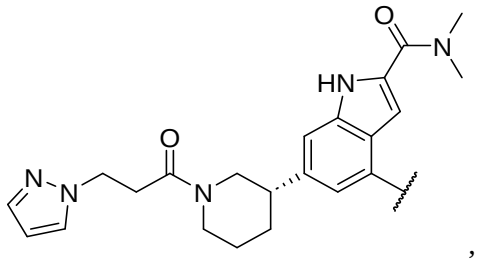
[00864] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

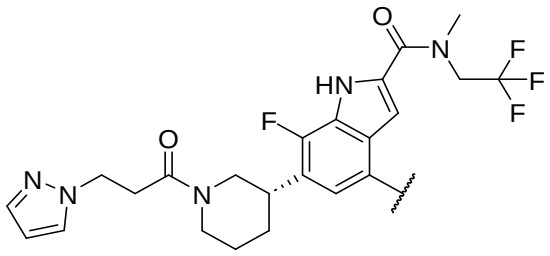
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

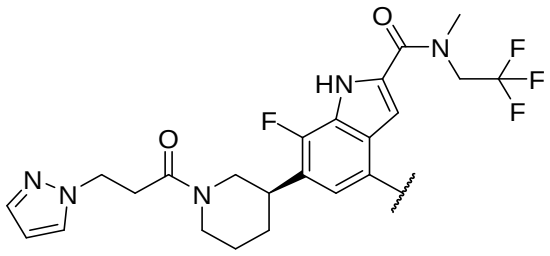
[00865] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00866] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00867] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00868] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00869] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00870] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

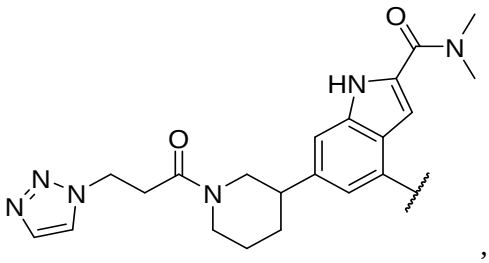
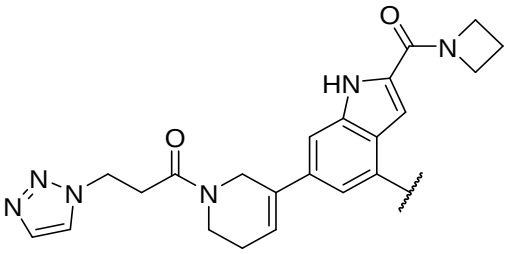
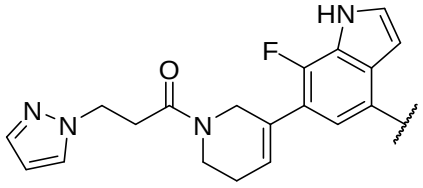
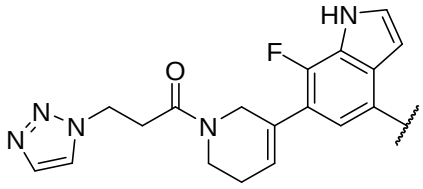
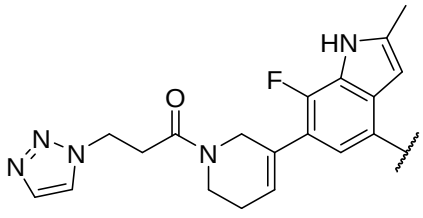
[00871] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la

Tabla B a continuación.

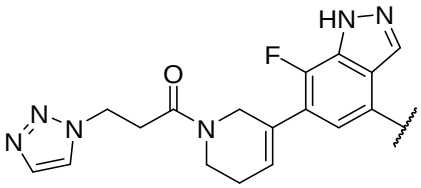
[00872] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

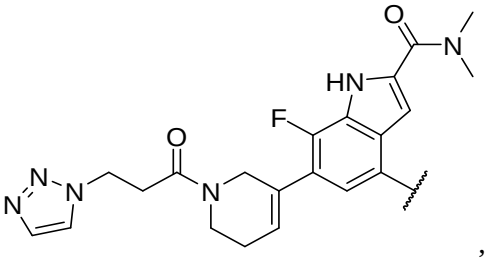
[00873] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

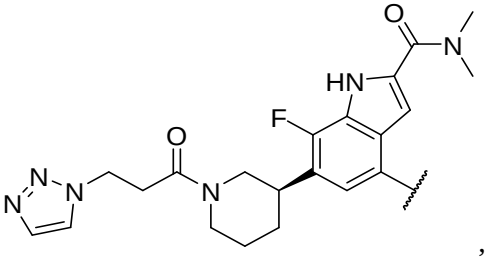
[00874] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

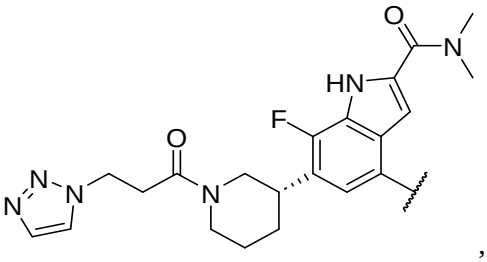
[00875] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00876] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

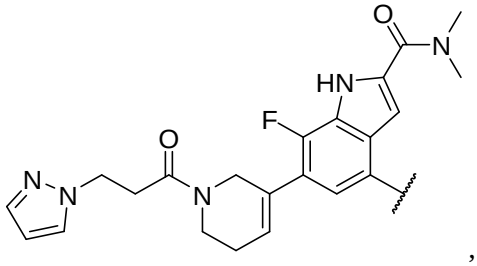
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

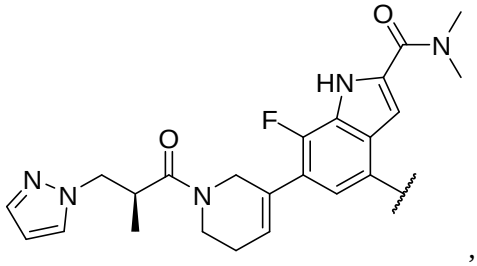
[00877] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

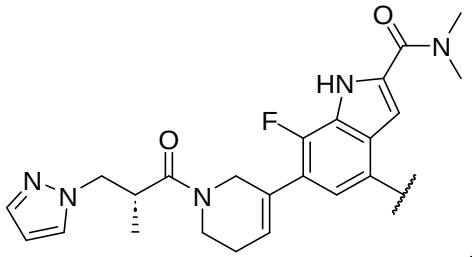
[00878] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

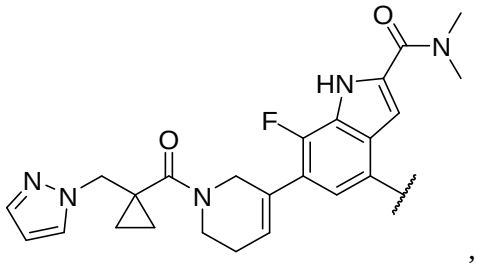
[00879] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

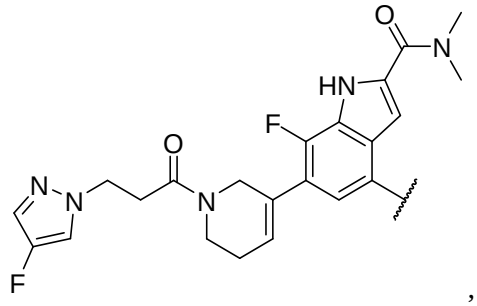
[00880] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

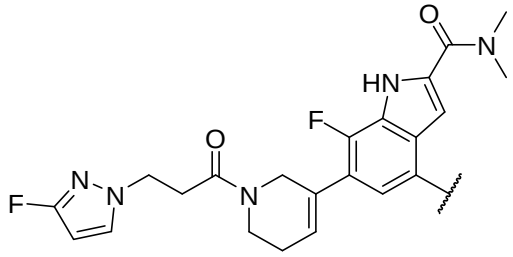
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

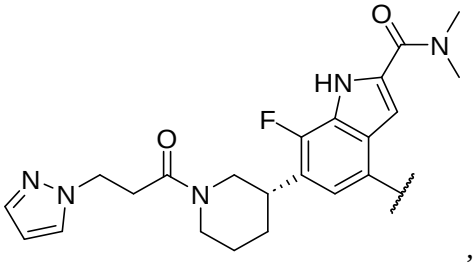
[00881] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

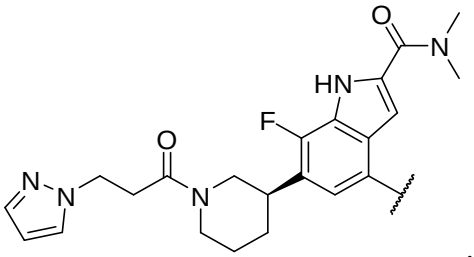
[00882] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00883] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

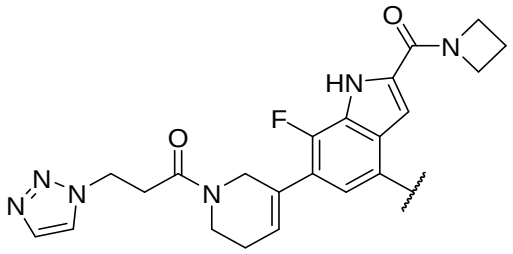
[00884] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

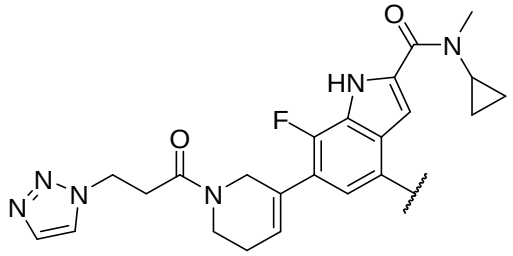
[00885] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

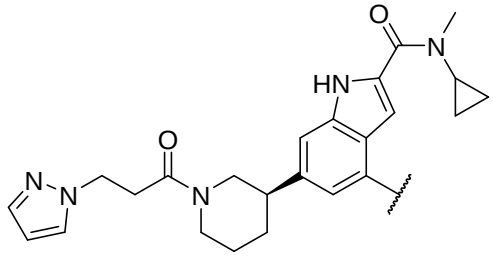
[00886] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00887] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

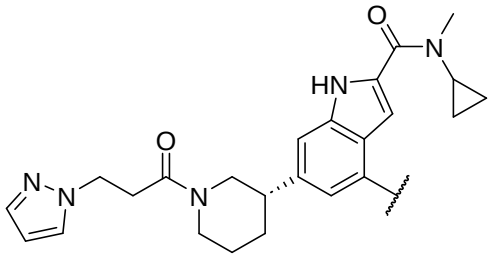
selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

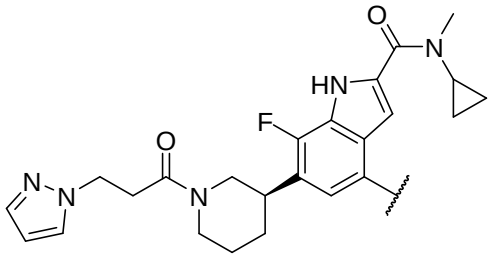
[00888] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

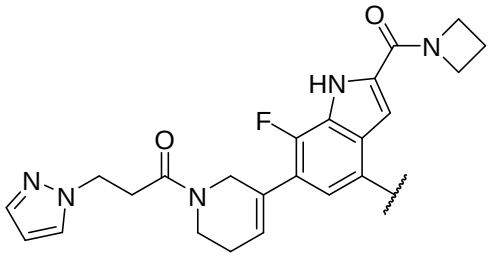
[00889] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

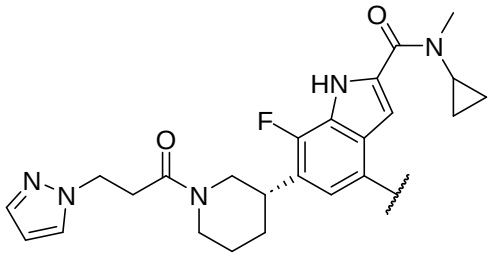
[00890] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

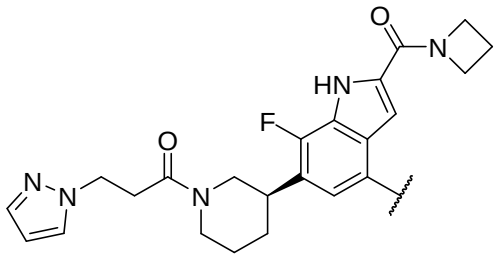
[00891] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

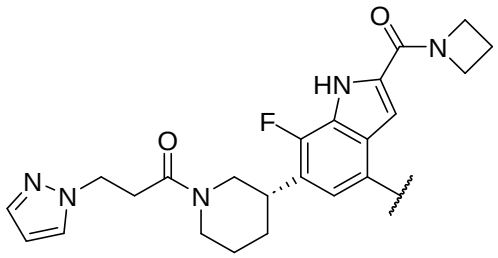
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

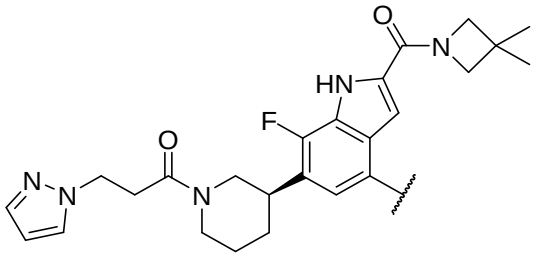
[00892] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

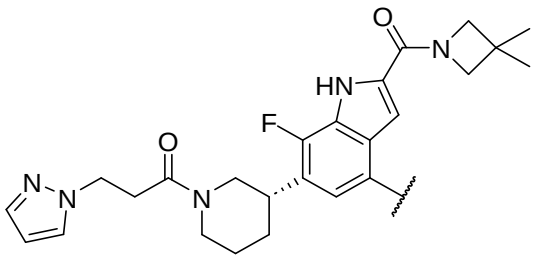
[00893] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00894] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

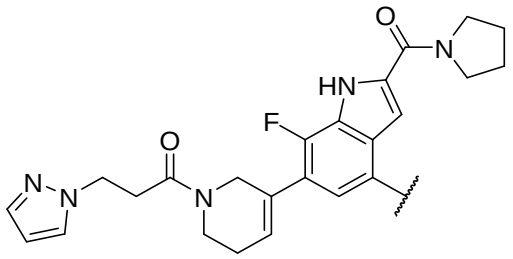
[00895] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

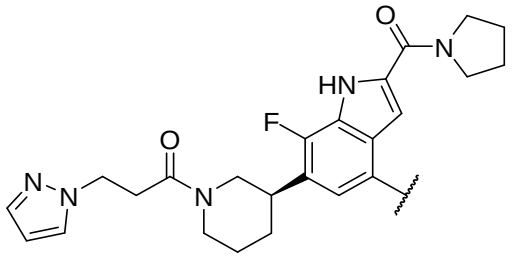
[00896] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

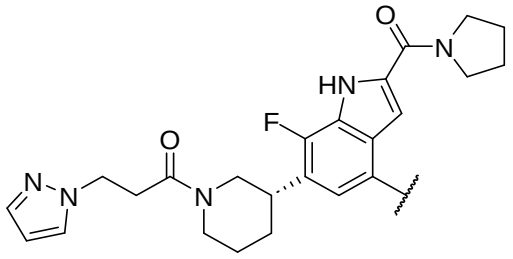
[00897] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

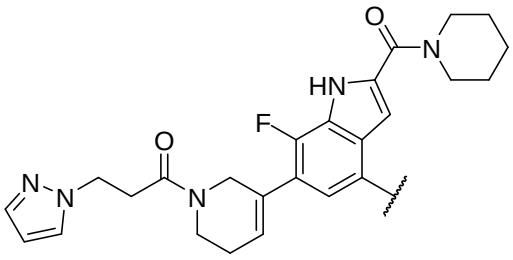
[00898] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno

cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

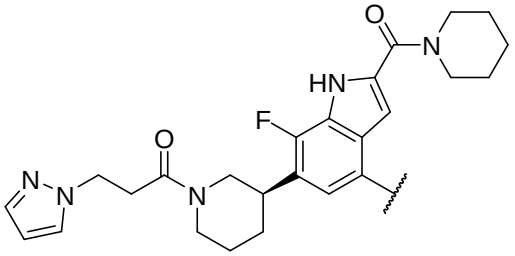
[00899] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

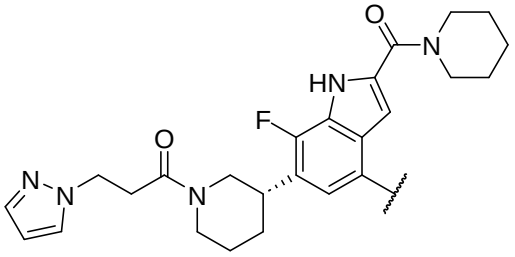
[00900] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

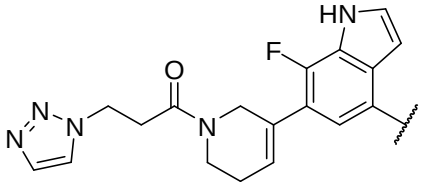
[00901] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

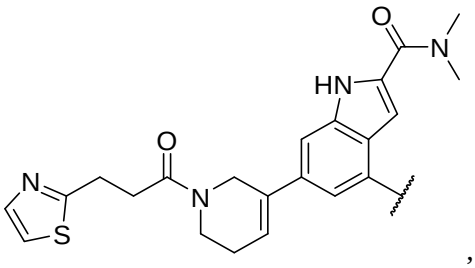
[00902] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM

se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

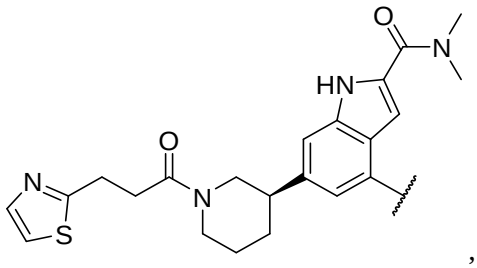
[00903] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

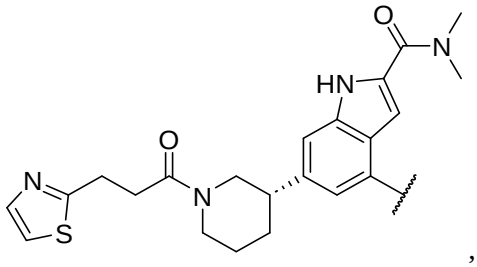
[00904] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

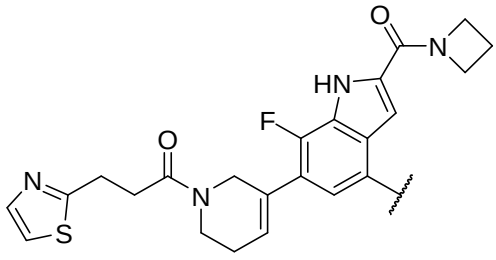
[00905] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00906] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

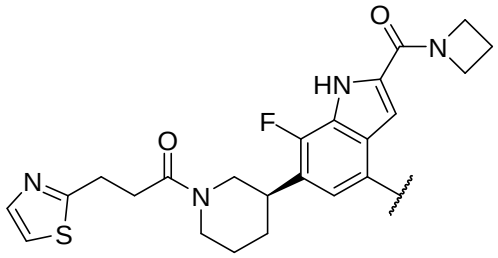
selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

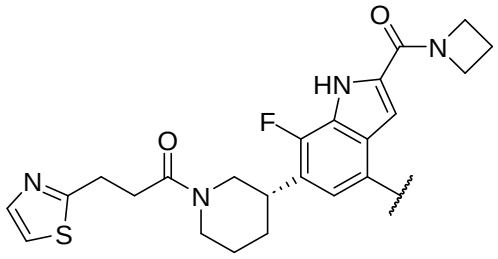
[00907] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

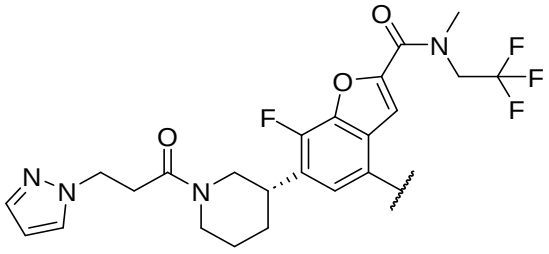
[00908] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

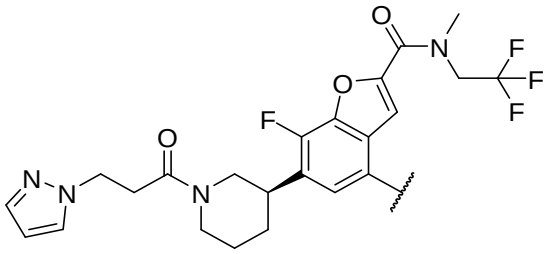
[00909] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

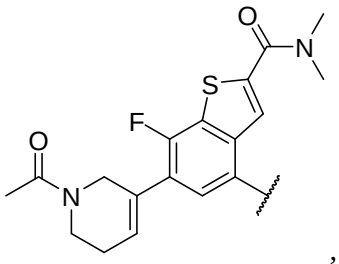
[00910] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

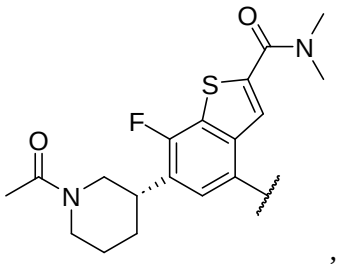
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

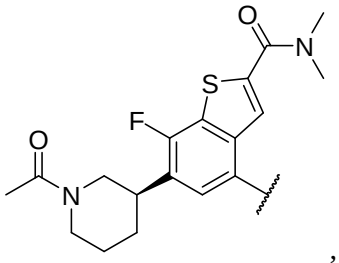
[00911] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

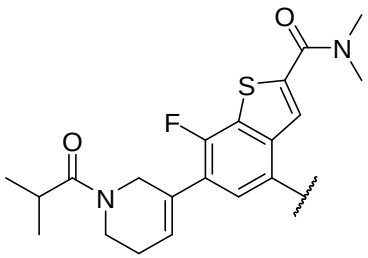
[00912] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00913] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

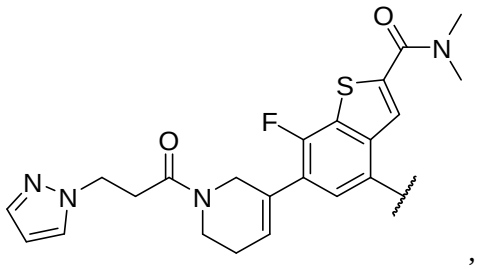
[00914] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

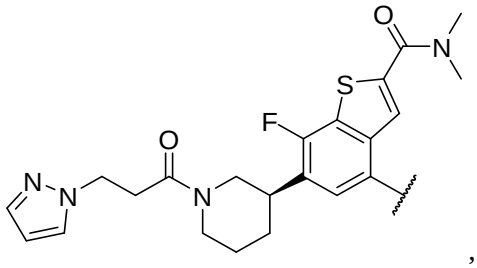
[00915] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

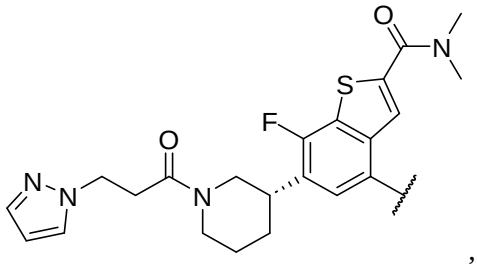
[00916] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

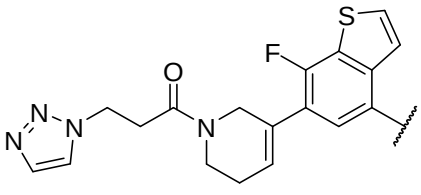
[00917] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de

los de la **Tabla B** a continuación.

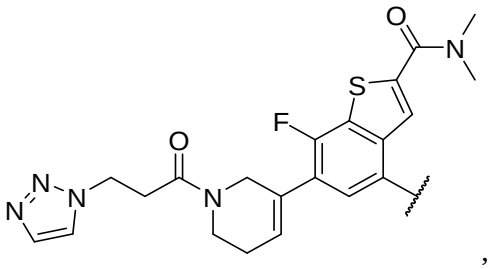
[00918] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

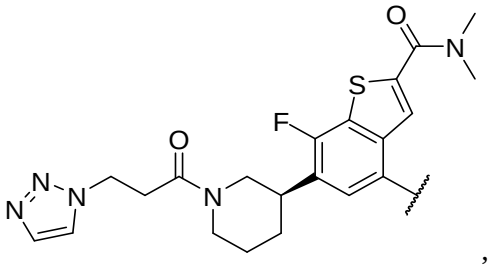
[00919] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

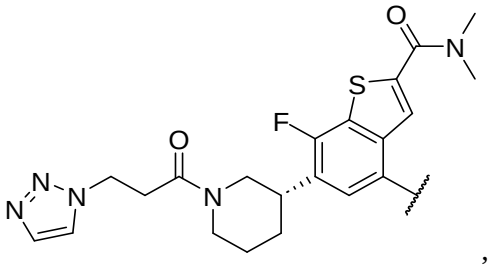
[00920] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

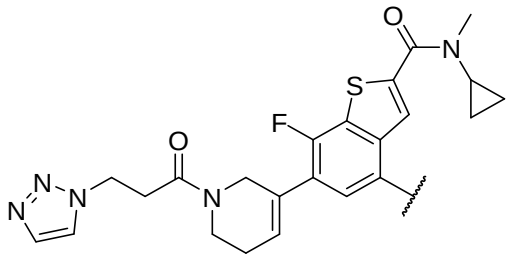
[00921] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de

los de la **Tabla B** a continuación.

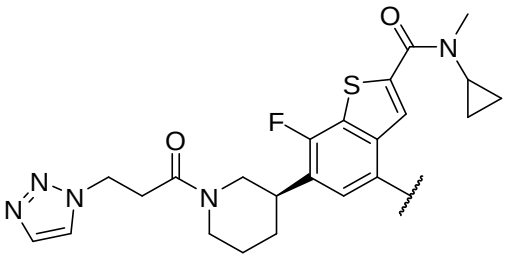
[00922] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

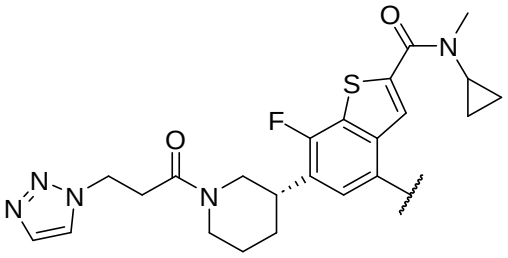
[00923] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

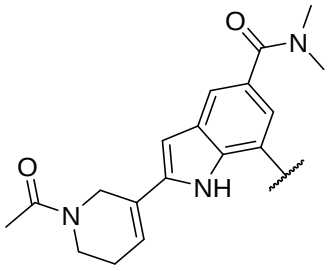
[00924] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00925] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM

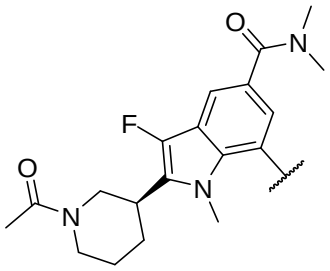
se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

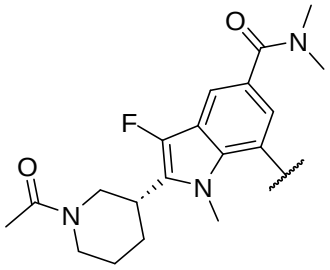
[00926] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

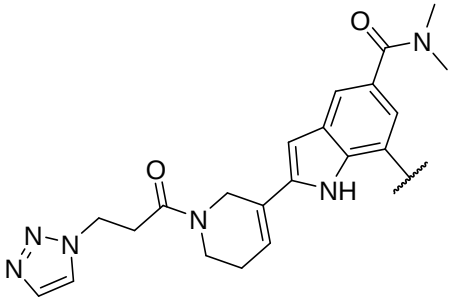
[00927] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

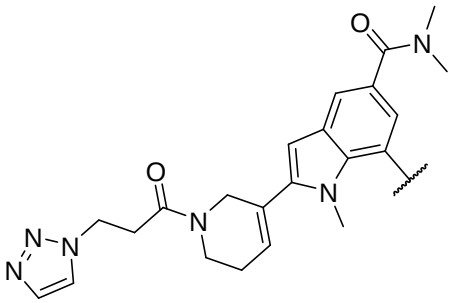
[00928] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00929] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

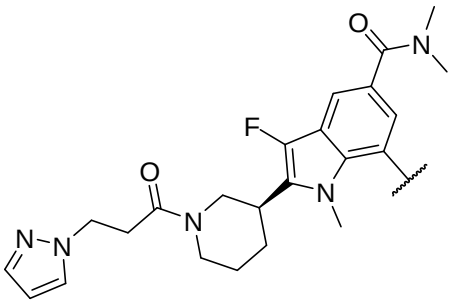
del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

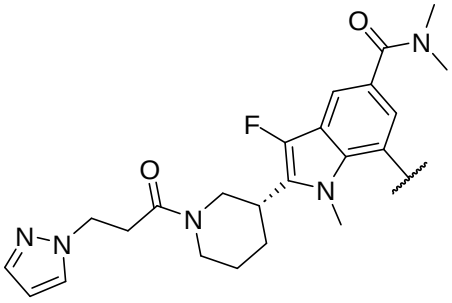
[00930] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

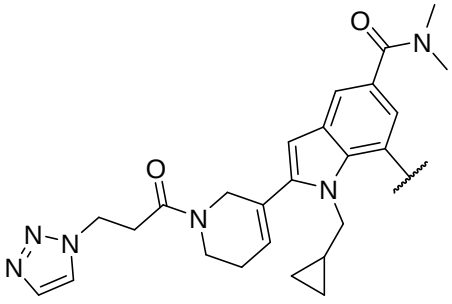
[00931] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00932] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se

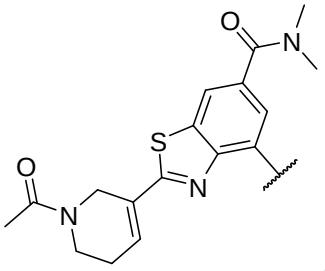
selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

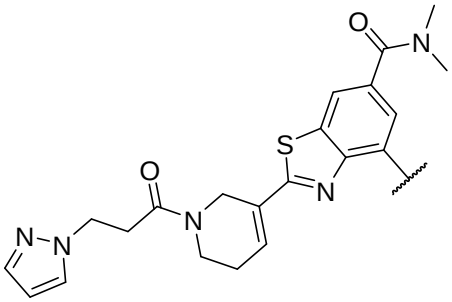
[00933] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

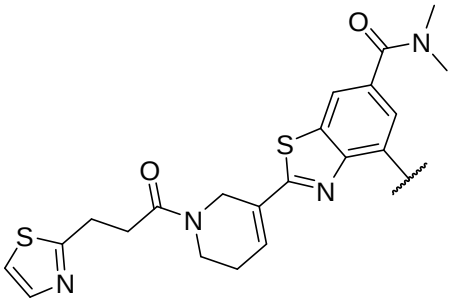
[00934] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

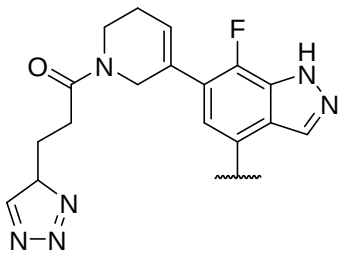
[00935] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00936] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

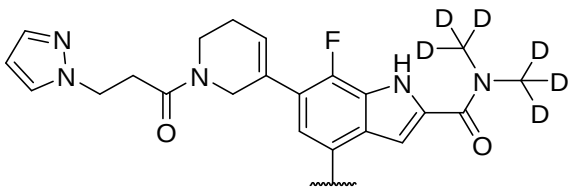
[00937] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00938] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  , LBM se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de uno cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00939] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es  ,

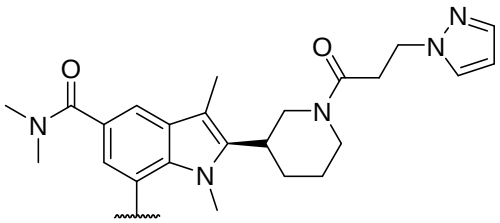
LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00940] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es



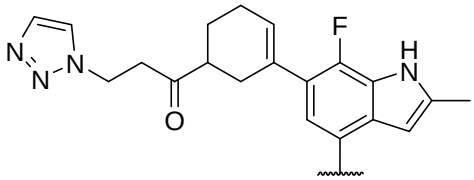
, LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00941] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es



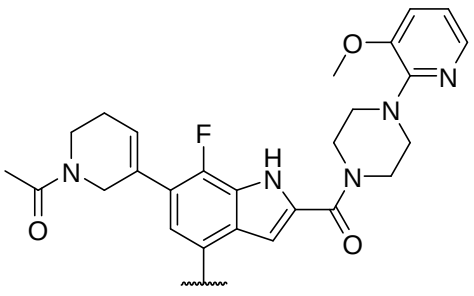
, LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

[00942] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es



, LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

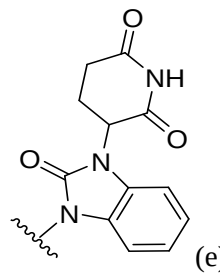
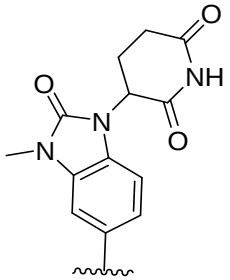
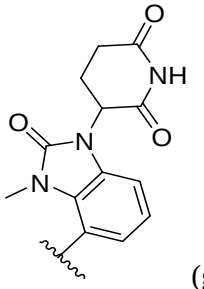
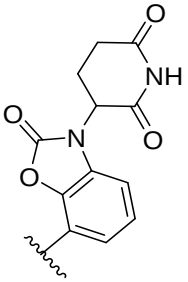
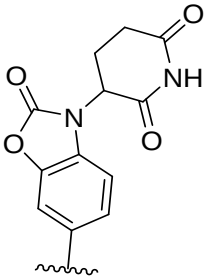
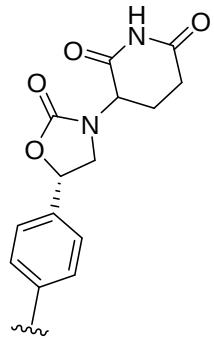
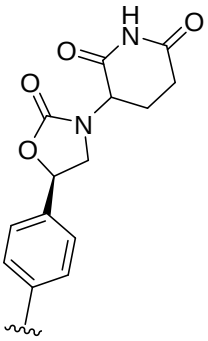
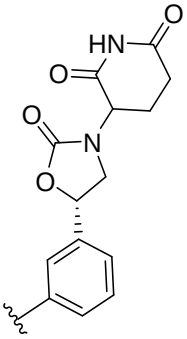
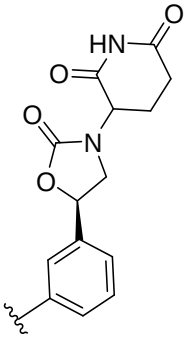
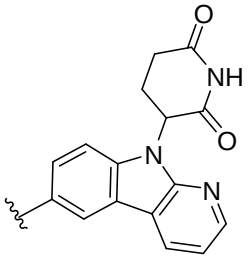
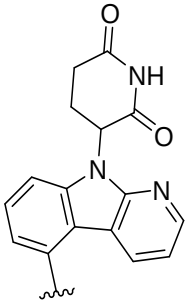
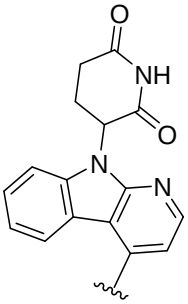
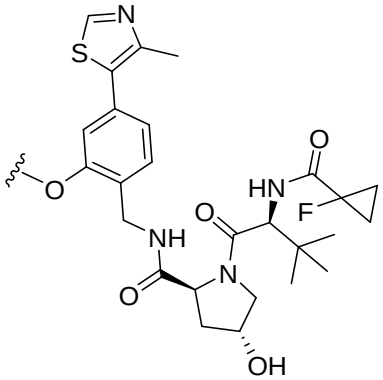
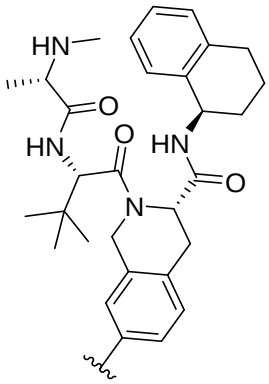
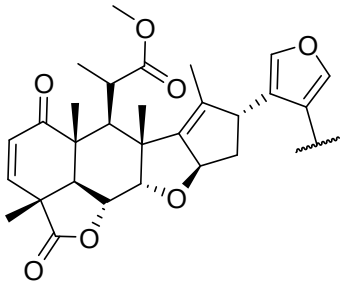
[00943] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de aquellos en los que SBM es

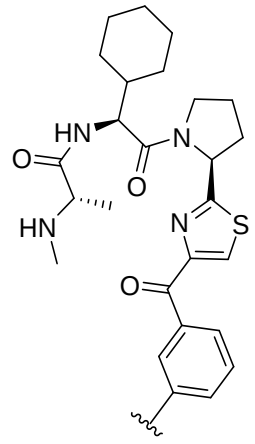


, LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A** a

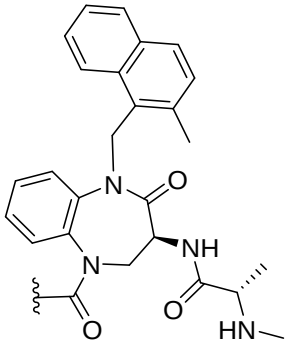
continuación, y L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B** a continuación.

Tabla A. Ejemplos de Fracción de Unión a Ligasa E3 (LBM)

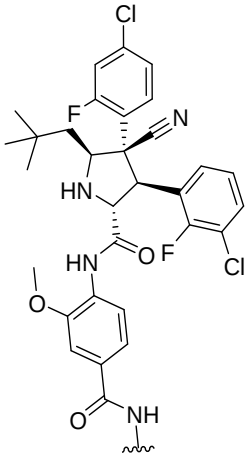

(e),

(f),

(g),

(h),

(i),

(j),

(k),

(l),

(m),

(n),

(o),

(p),

(n),

(o),

(p),



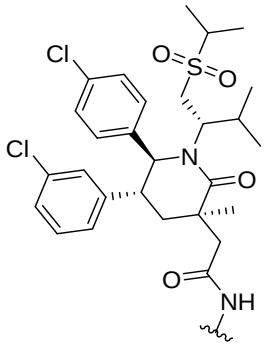
(q),

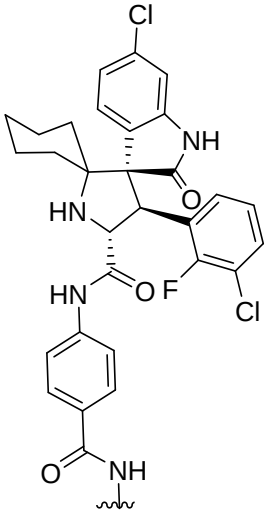


(r),

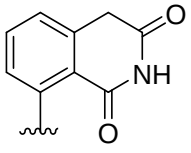


(s),

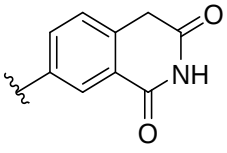




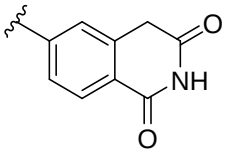
(t),



(u),

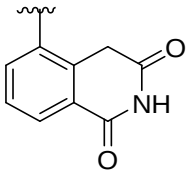


(v),

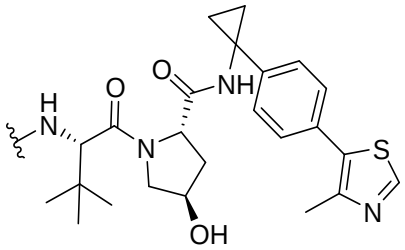


(w),

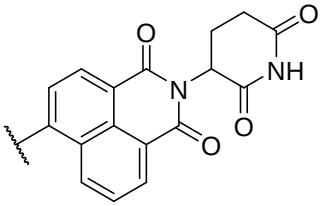
(x),



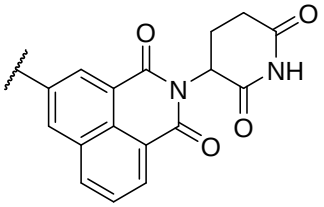
(y),



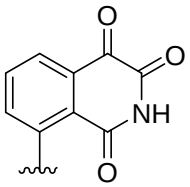
(z),

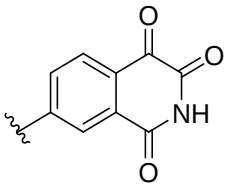


(bb),



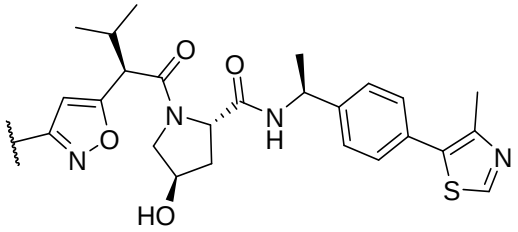
(cc),



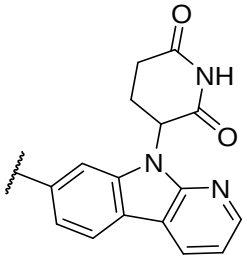


(dd),

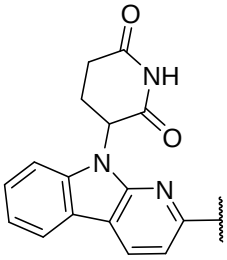
(ee),



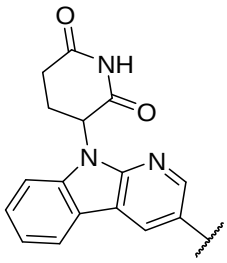
(ff),



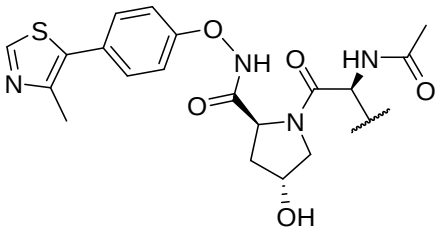
(gg),



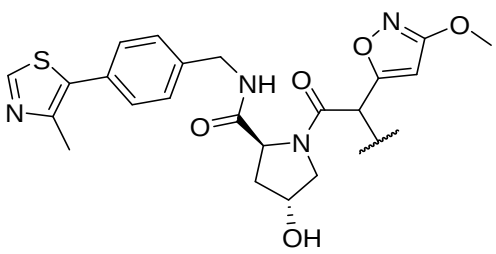
(hh),



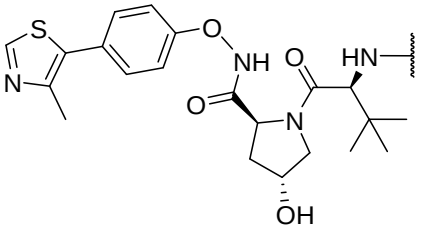
(ii),



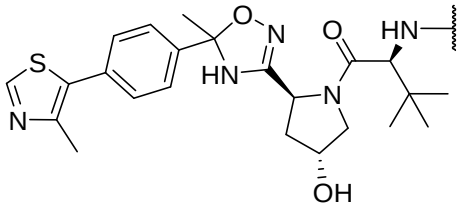
(jj),



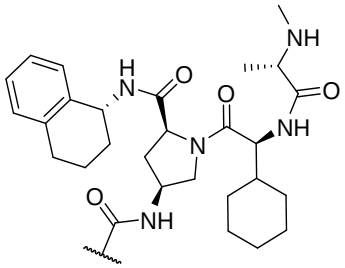
(kk),



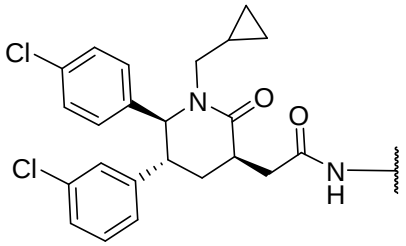
(ll),



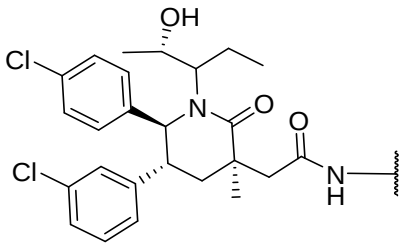
(mm),



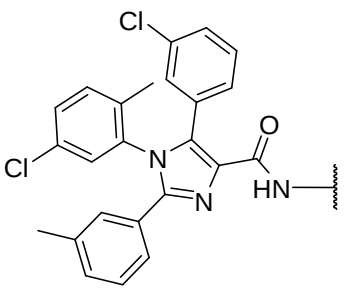
(nn),



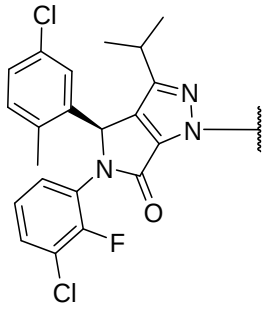
(oo),



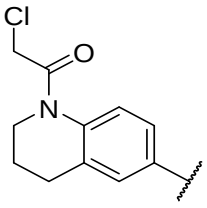
(pp),



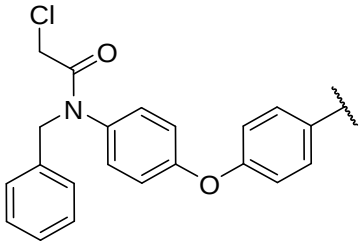
(qq),



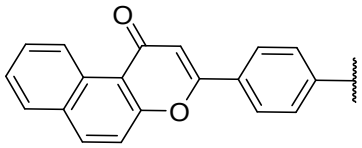
(rr),



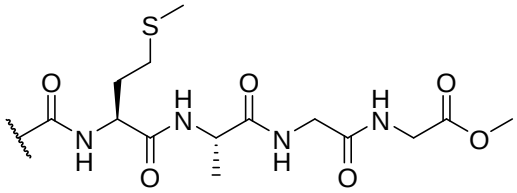
(ss),



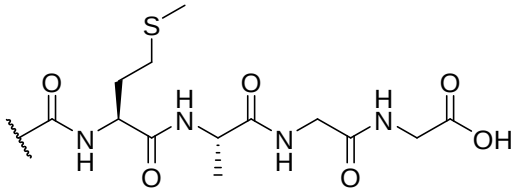
(tt),



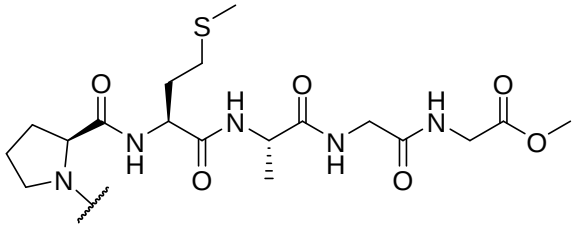
(uu),



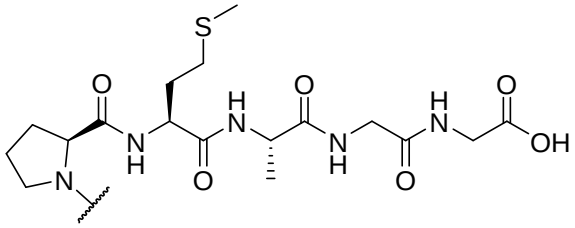
(vv),

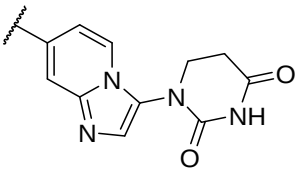


(ww),

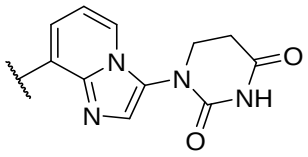


(xx),

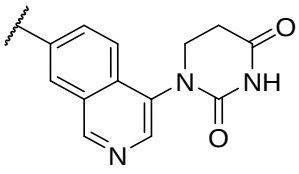




(yy),

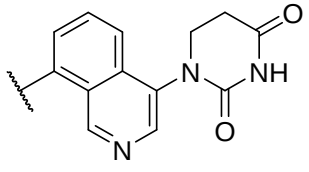


(zz),

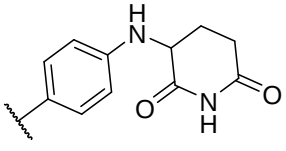


(aaa),

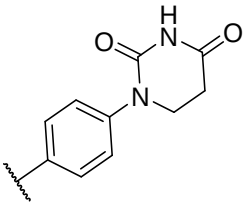
(bbb),



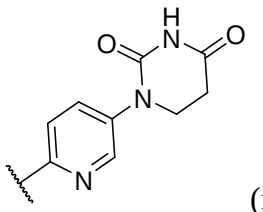
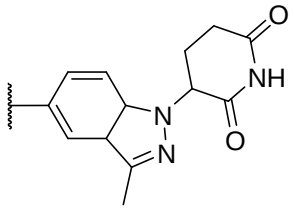
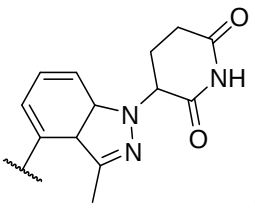
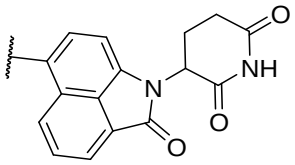
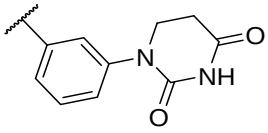
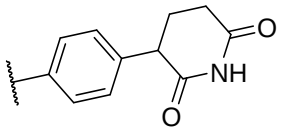
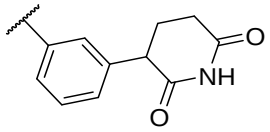
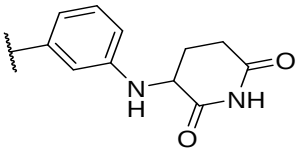
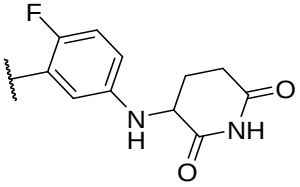
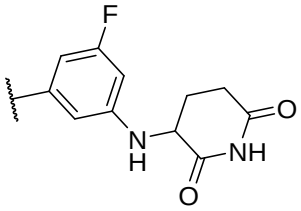
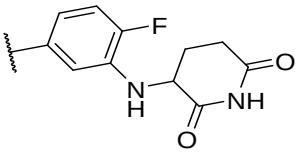
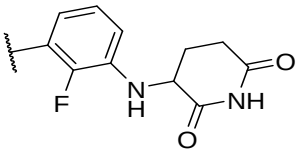
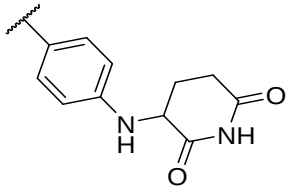
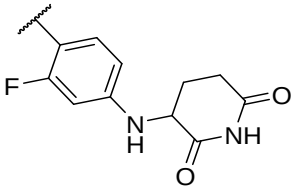
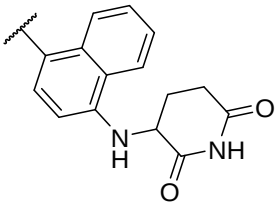
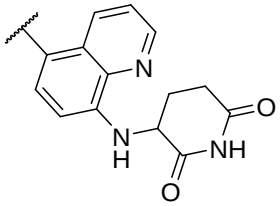
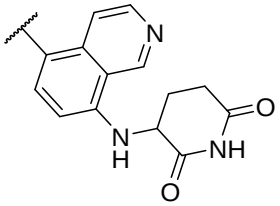
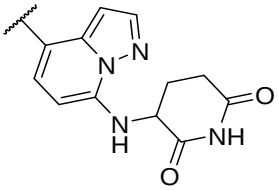
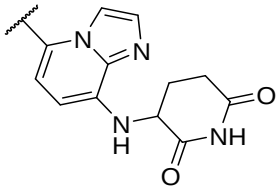
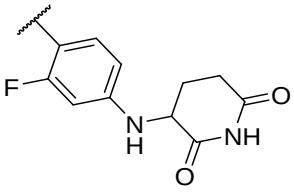
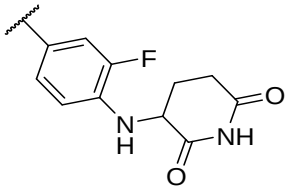
(ccc),

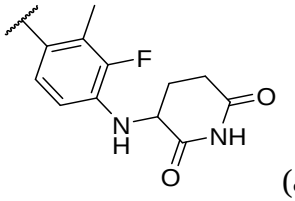


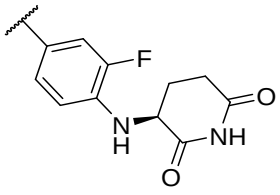
(ddd),

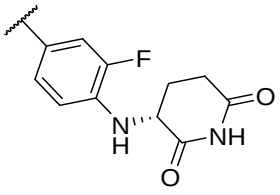


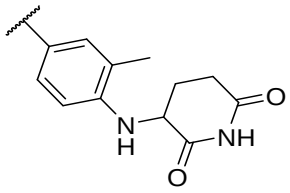
(eee),

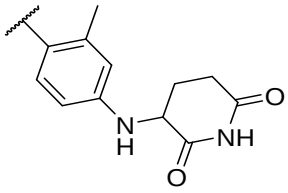

(fff),

(ggg),

(hhh), (

iii),

(jjj),

(kkk),

(lll),

(mmm),

(nnn),

(ouo),

(ppp),

(qqq),

(rrr),

(sss),

(ttt),

(uuuu),


(vvv), (www),

(xxx),

(yyy),

(zzz),

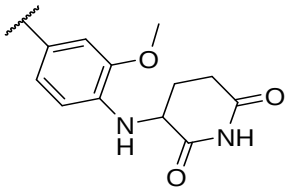


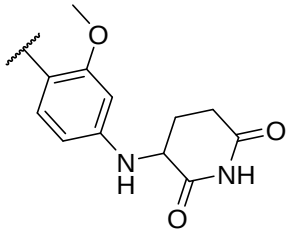
(aaaa),


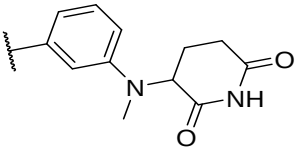
(bbb),


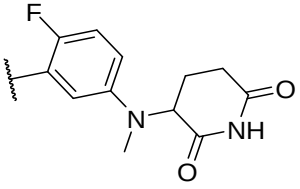
(cccc),


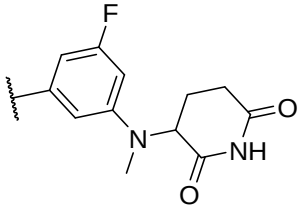
(dddd),


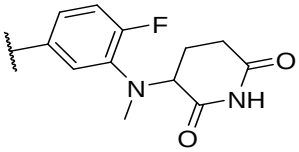
(eee),


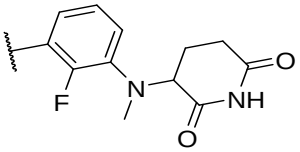
(ffff),


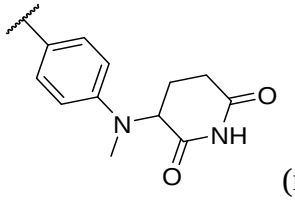
(gggg),


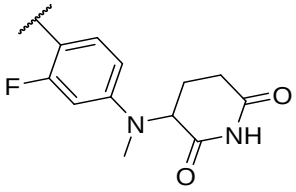
(hhhh),


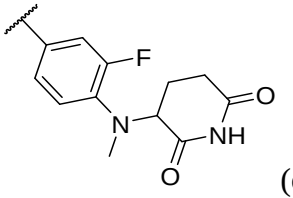
(iiii),


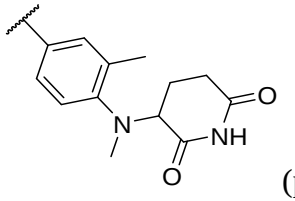
(jjjj),


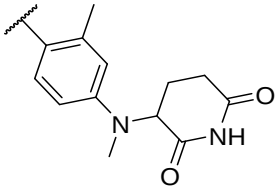
(kkkk),


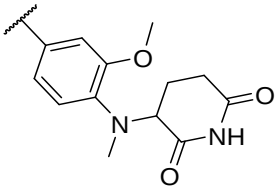
(llll),


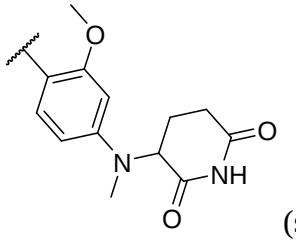
(mmmm),


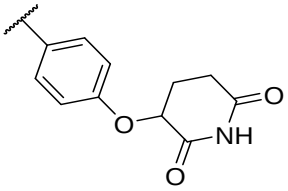
(nnn),


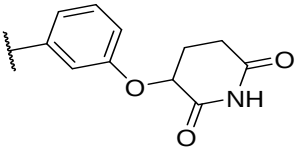
(oooo),


(pppp),


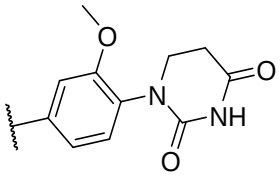
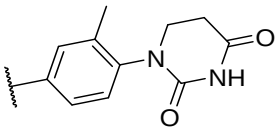
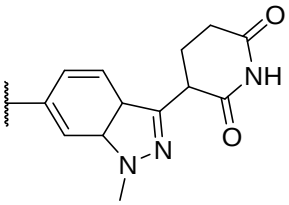
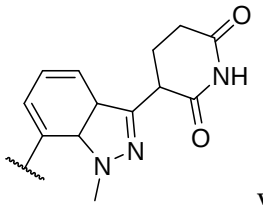
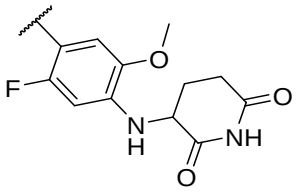
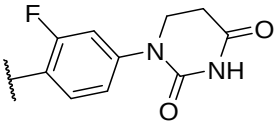
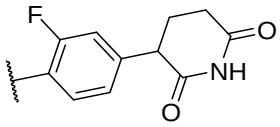
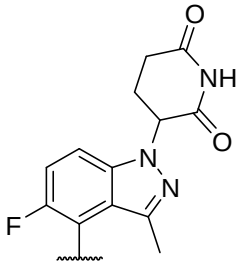
(qqqq),


(rrrr),


(ssss),


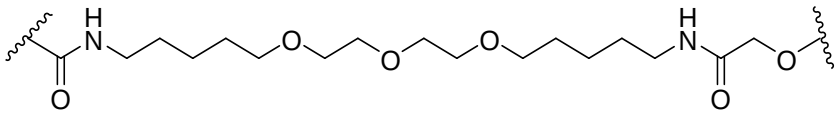
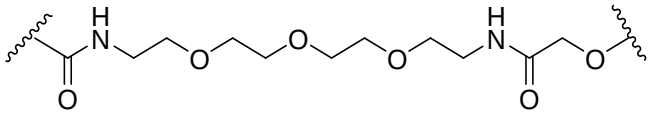
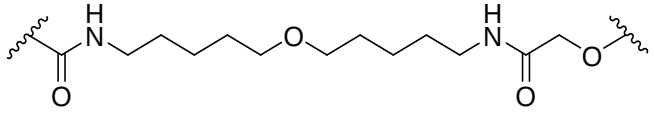
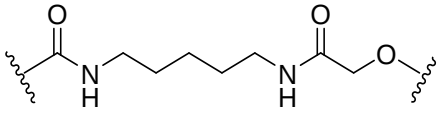
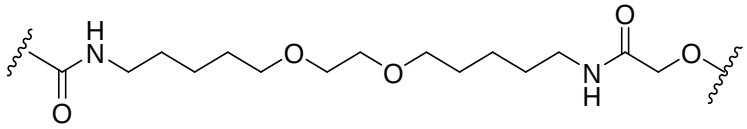
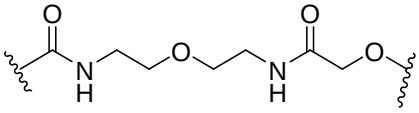
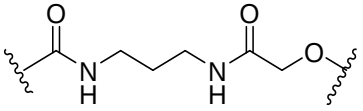
(tttt),


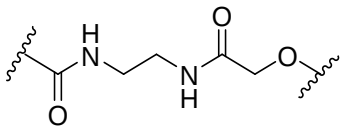
(uuu),

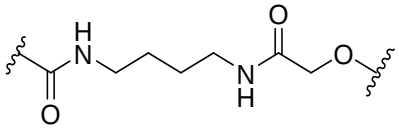

(vvv), (

www), (

xxxx), (

yyyy),

(zzzz), (

aaaaa), (

bbbbb), (cccc)

o cualquiera de las LBM divulgadas en el presente documento.

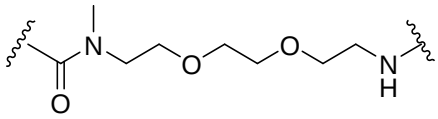
[00944] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una fracción de unión a STAT6 y L se describe y se divulga en el presente documento, en el que LBM se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla A**.

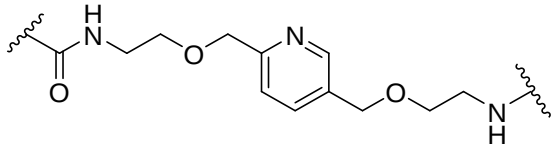
Tabla B. Ejemplos de Enlazadores (L)

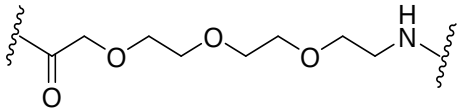

(1),

(2),

(3),

(4),

(5),

(6),

(7),

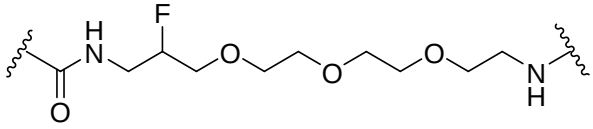

(8),

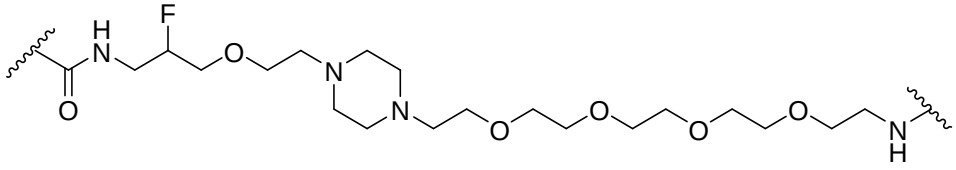

(9),

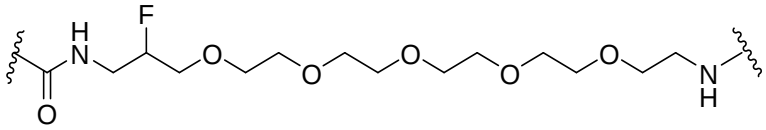

(10),

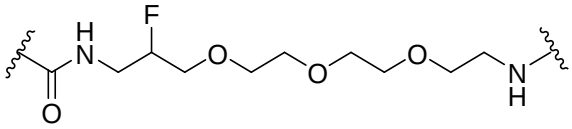

(11),

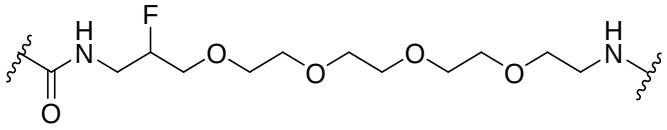

(12),

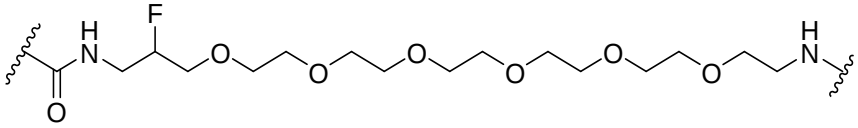

(13),

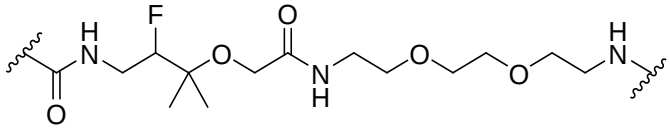

(14),

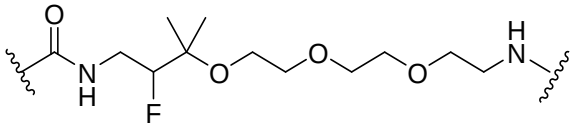

(15),

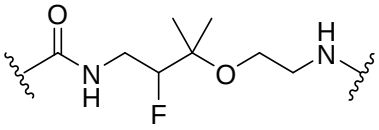

(16),

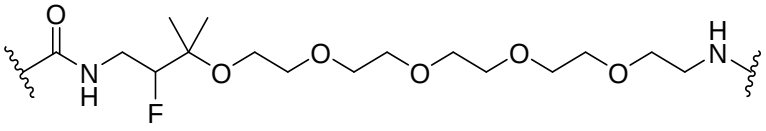

(17),

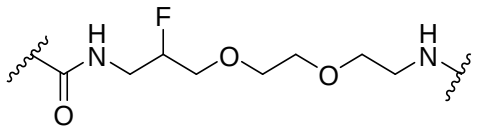

(18),

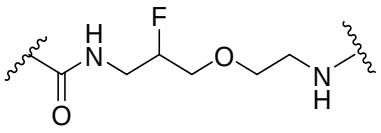

(19),

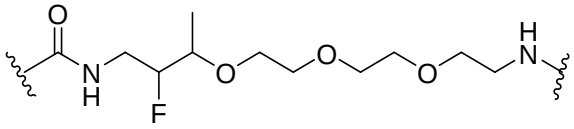

(20),

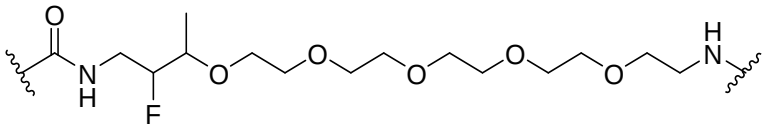

(21),

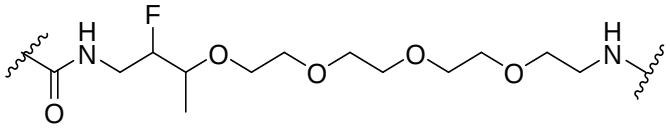

(22),

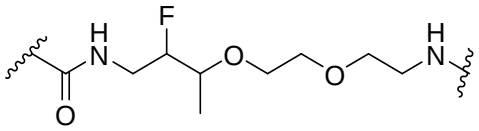

(23),

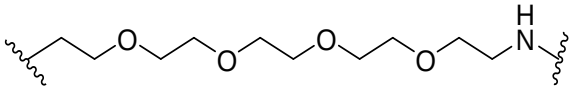

(24),

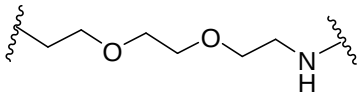

(25),

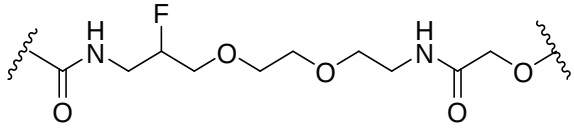

(26),

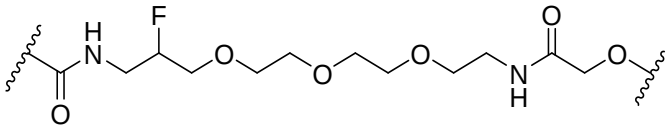

(27),

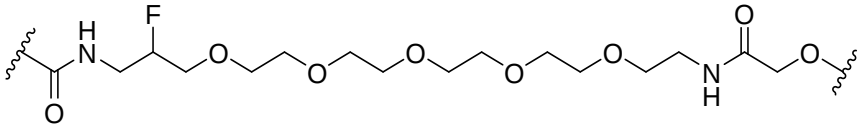

(28),

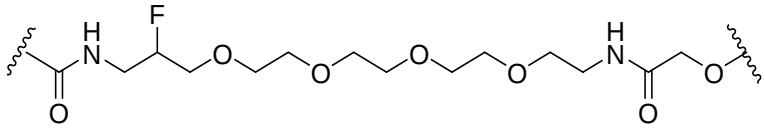

(29),

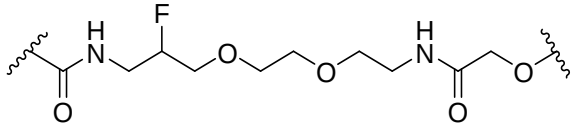

(30),

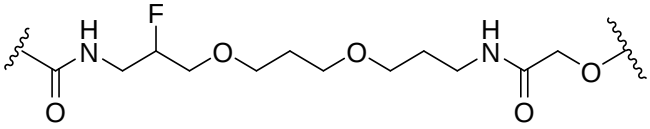

(31),

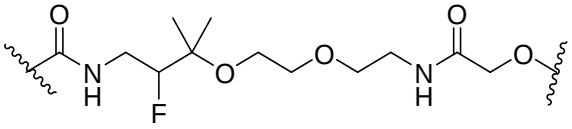

(32),

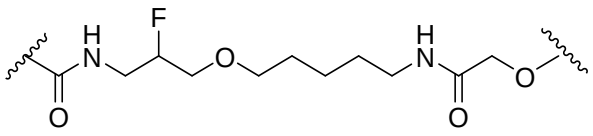
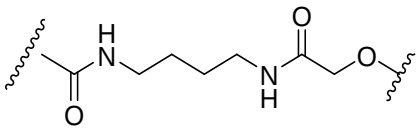
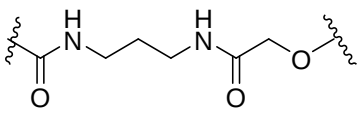
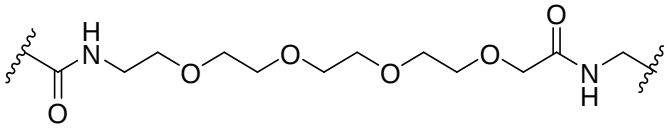
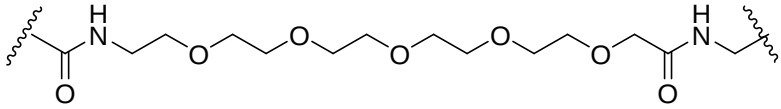
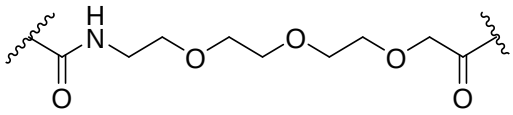
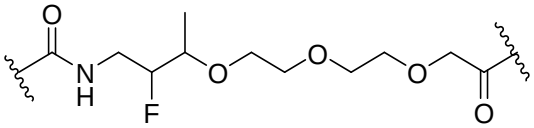
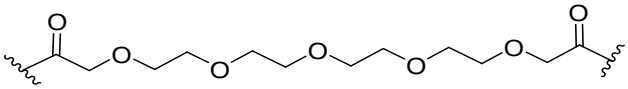
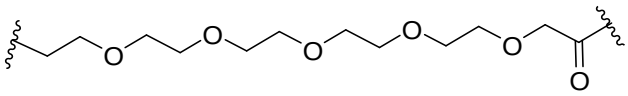
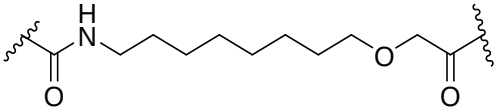
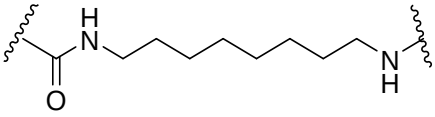
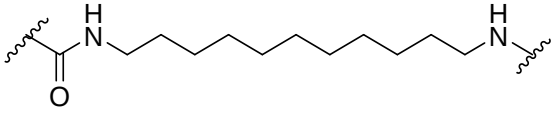
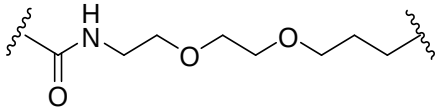
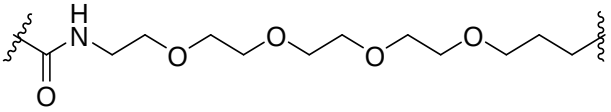
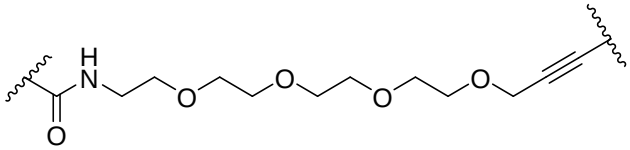
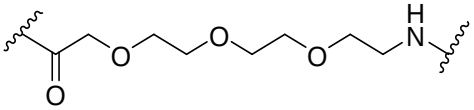
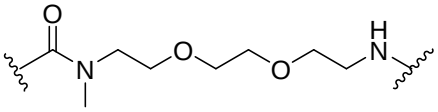
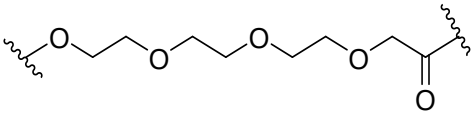
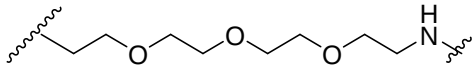
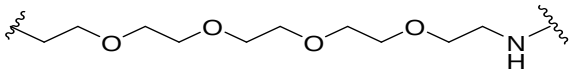
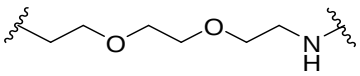
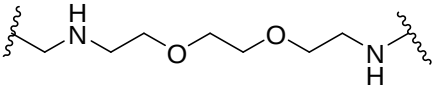
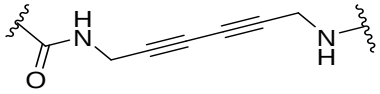

(33),


(34),

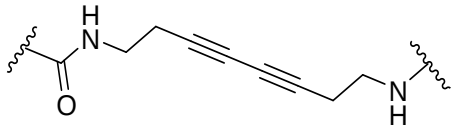

(35),

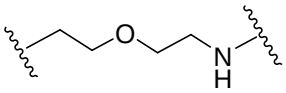

(36),

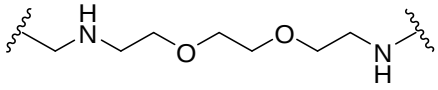

(37),

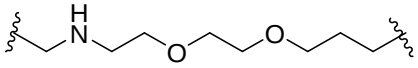

(38),

(39),

(40),

(41),

(42),

(43),

(44),

(45),

(46),

(47),

(49),

(50),

(51),

(52),

(53),

(54),

(55),

(56),

(57),

(58),

(59),

(60),

(61),

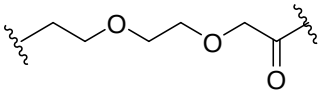
(62),

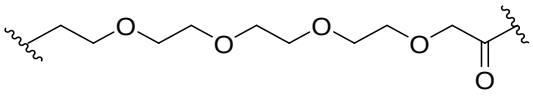

(63),

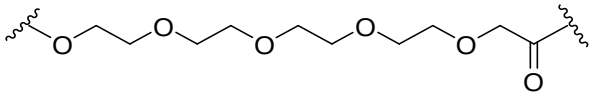

(64),

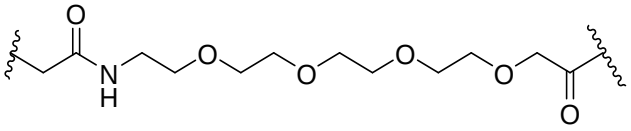

(65),

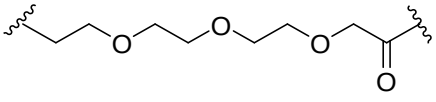

(66),

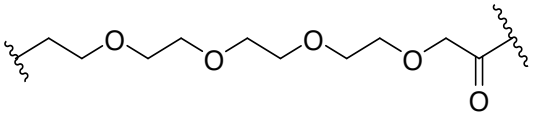

(67),

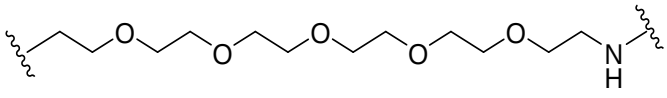

(68),

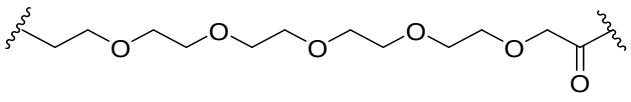

(69),

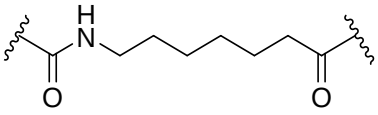

(70),

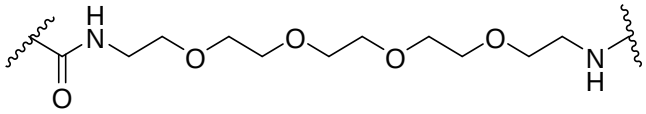

(71),

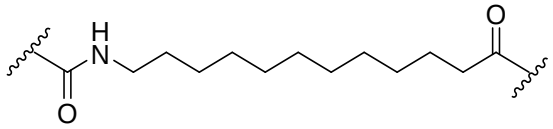

(72),

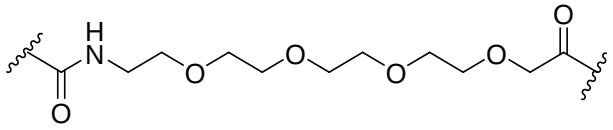

(73),

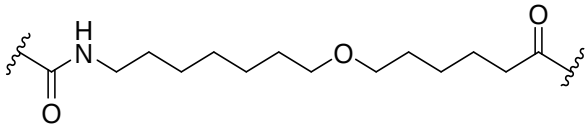

(74),

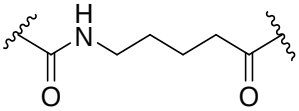

(75),

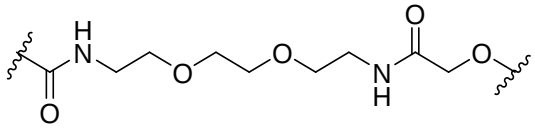

(76),

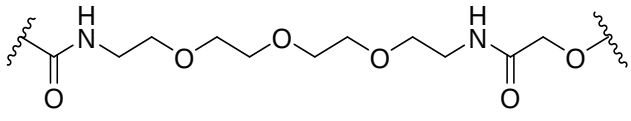

(77),

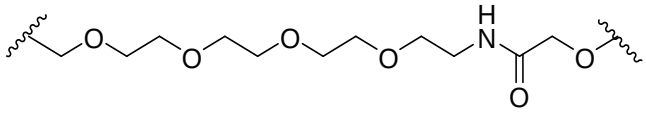

(78),

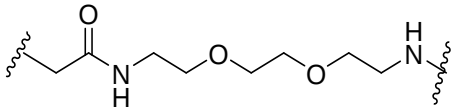

(79),

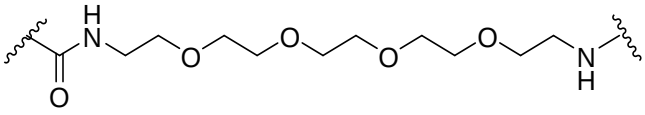

(80),

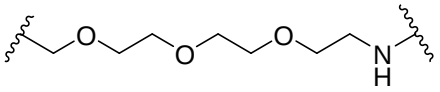

(81),

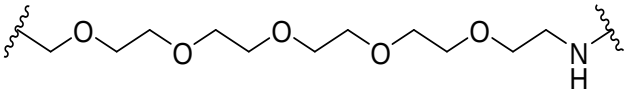

(82),


(83),

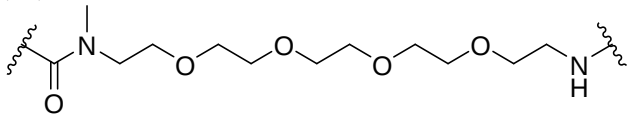


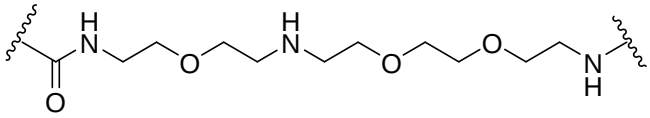

(84),

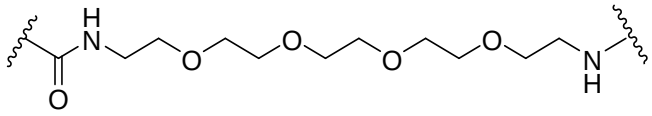

(85),

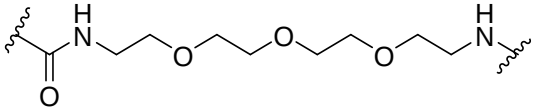

(86).

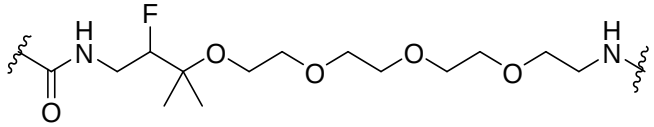
(87),

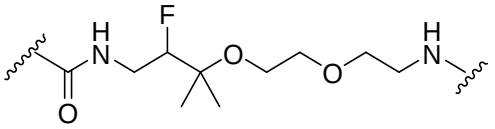

(88),

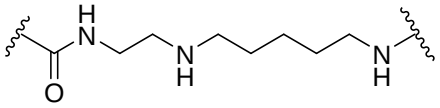

(89),


(90),

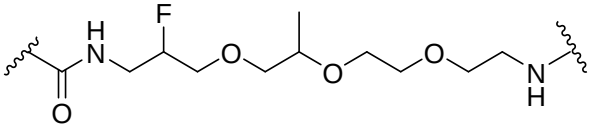

(91),

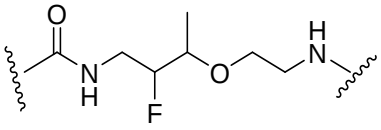

(92),



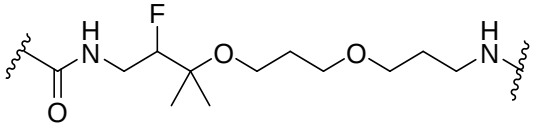

(93),

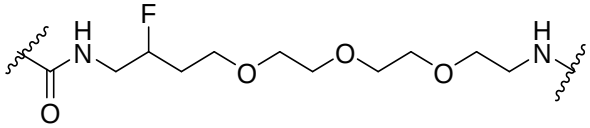
(94),

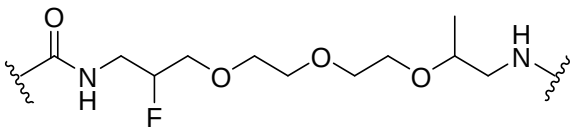


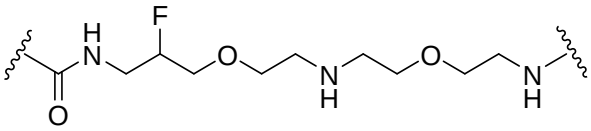

(95),

(96),

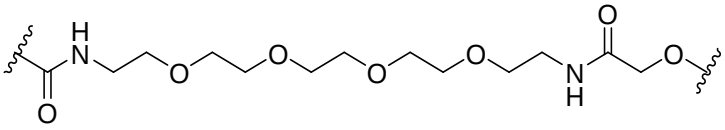

(97),


(98),

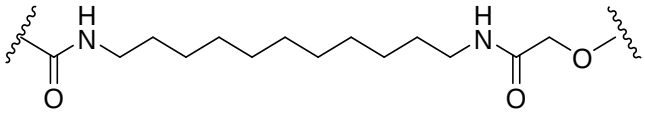

(99),



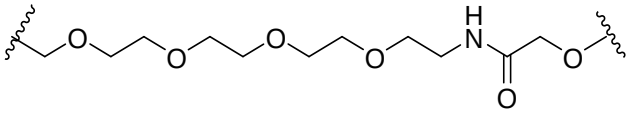
(100),



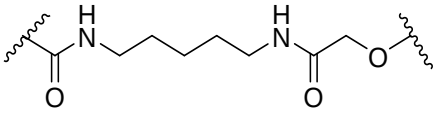
(101),

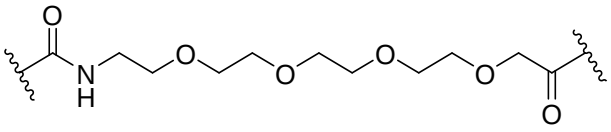


(102),



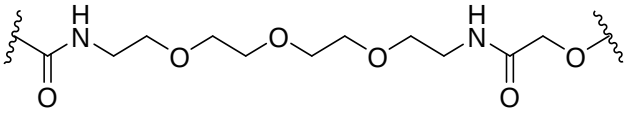
(103),



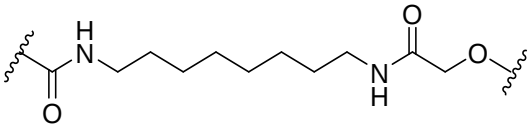


(104),

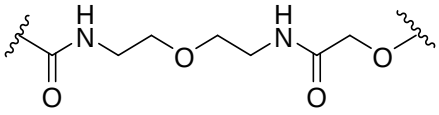
(105),



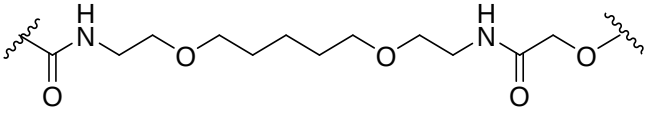
(106),



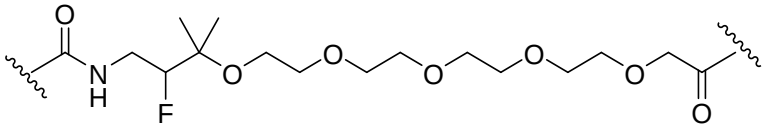
(107),



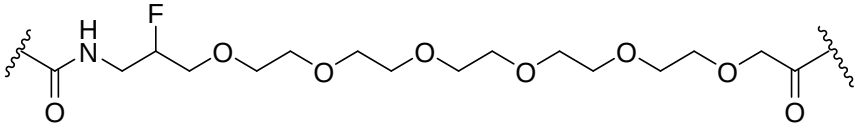
(108),



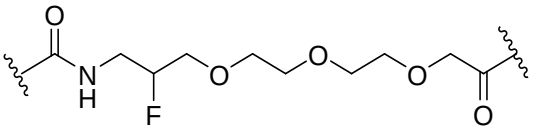
(109),



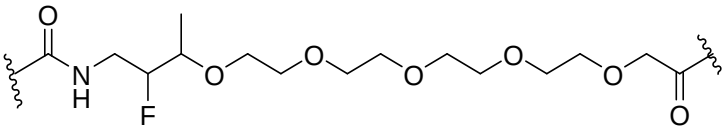
(110),



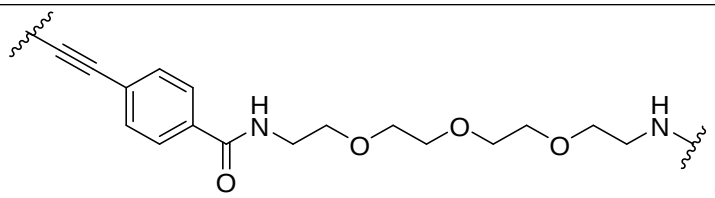
(111),

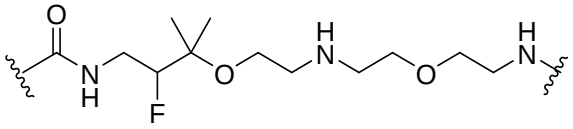


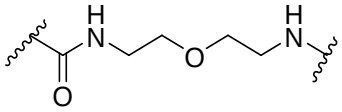
(112),

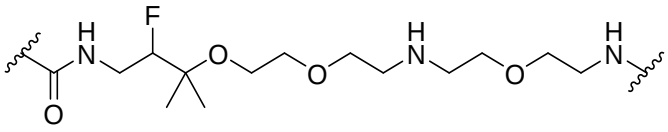


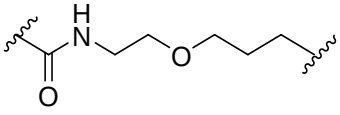
(113),

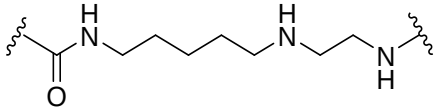

(114),

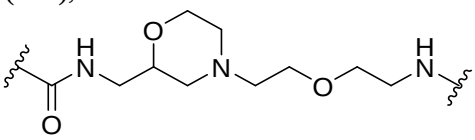

(115),

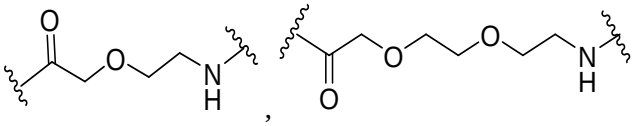

(116),


(117),

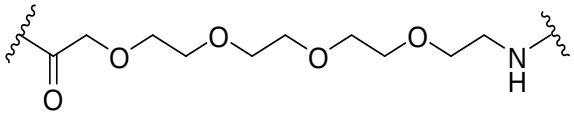

(118),

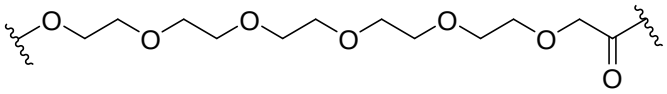

,

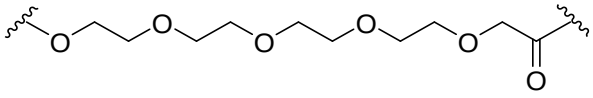

(119),

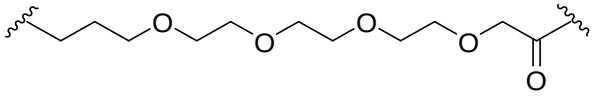

,

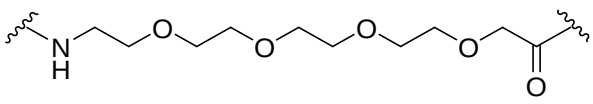
(120),

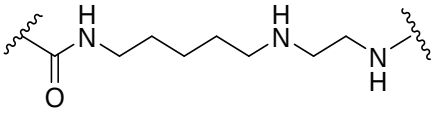

(121),

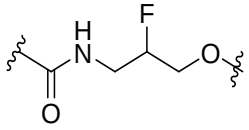

(122),

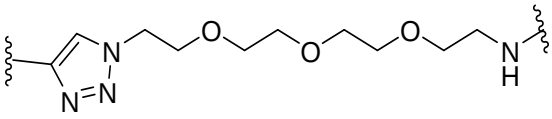

(123),

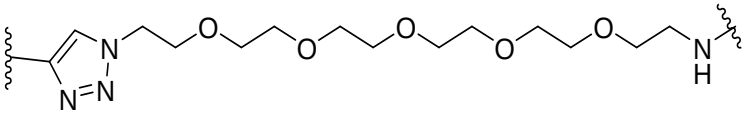

(124),

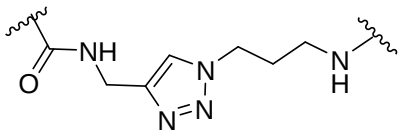

(125),

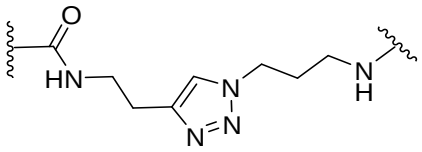

(126),

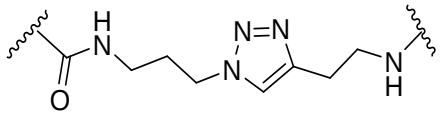

,

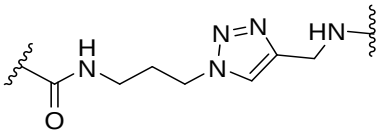

(127),

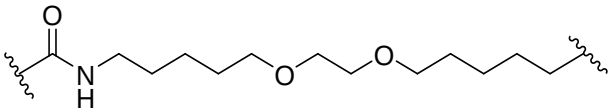

(128),

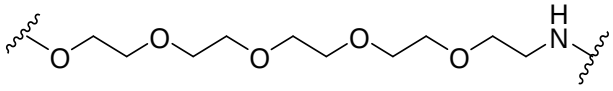

(129),

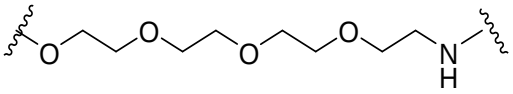

(130),

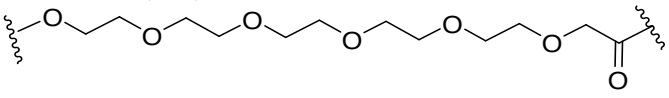

(131),

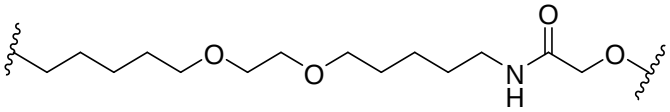

(132),

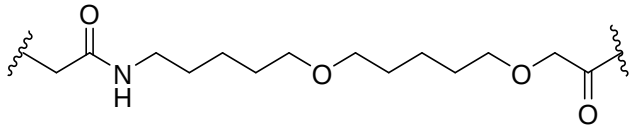

(133),

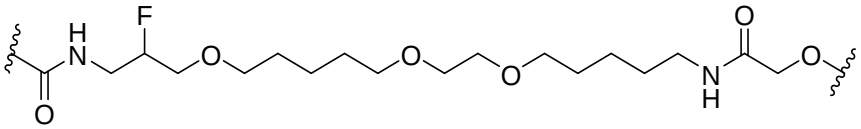

(134),

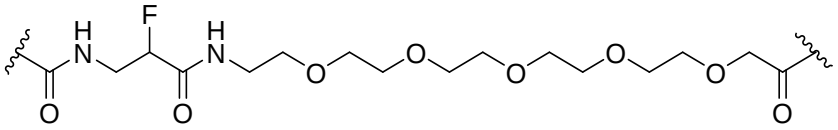

(135),

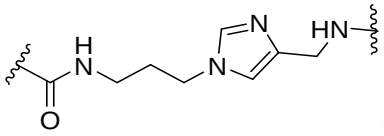

(136),

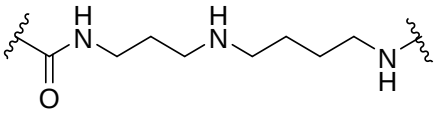

(137),

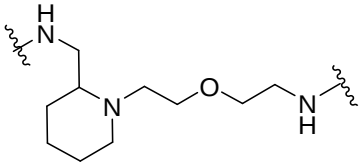

(138),

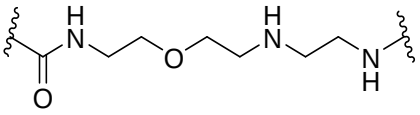

(139),

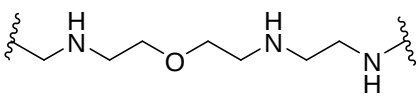

(140),

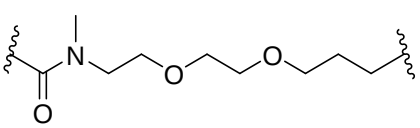

(141),

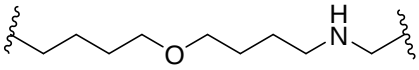

(142),

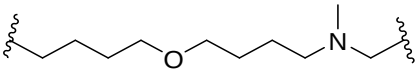

(143),

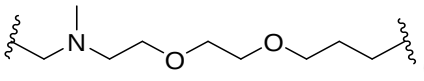
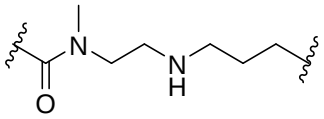
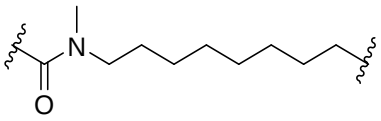
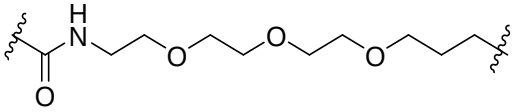
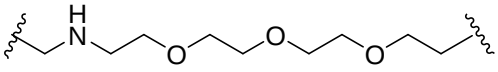
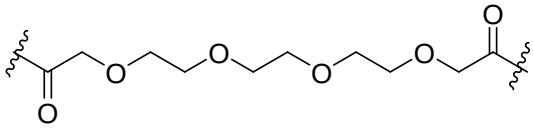
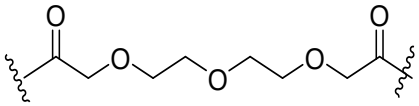
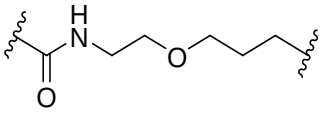
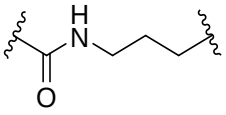
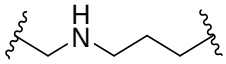
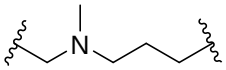
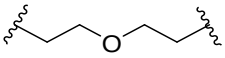
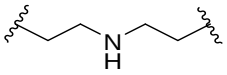
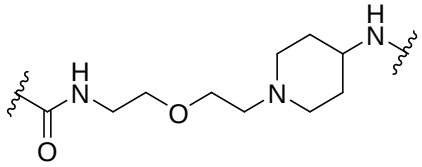
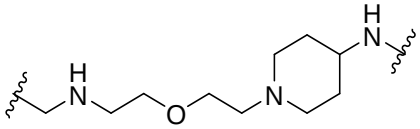
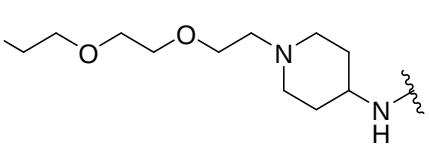
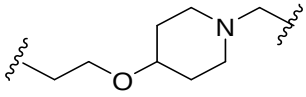

(144),

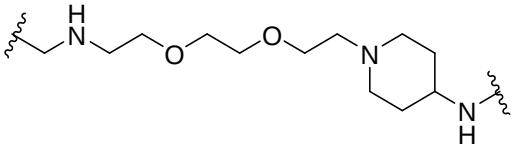
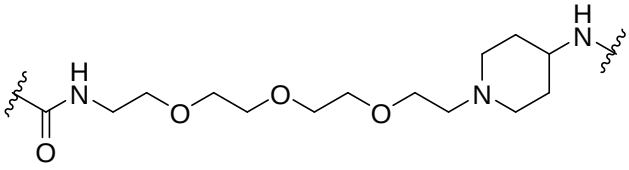
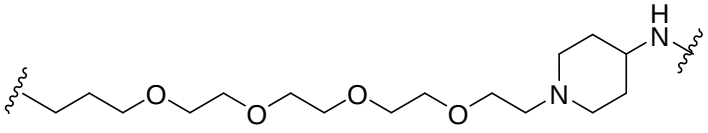
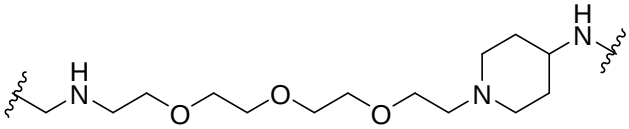
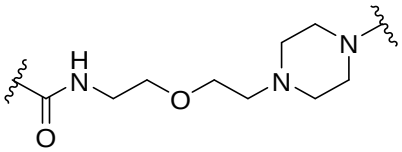
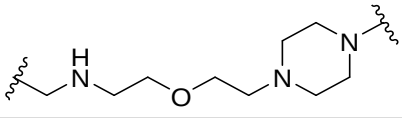
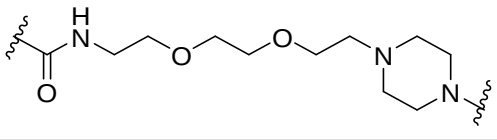

(145),

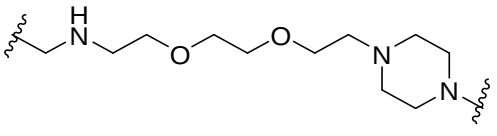

(146),

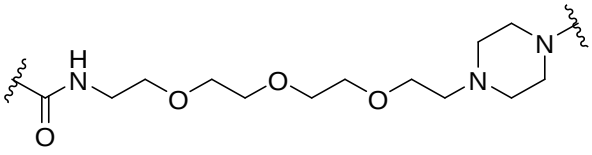

(147),

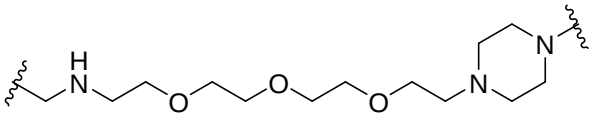

(148),

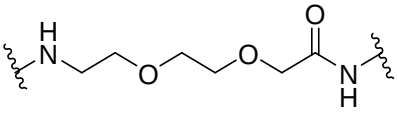

(149),

(150),

(151),

(152),

(153),

(154),

(155),

(156),

(157),

(158),

(159),

(160),


(161),

(162),

(163),

(164),

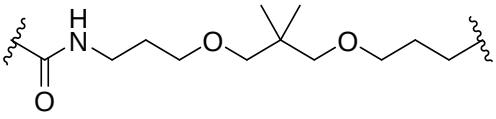
(165),

(166),

(167),

(168),

(169),

(170),

(171),

(172),


(173),

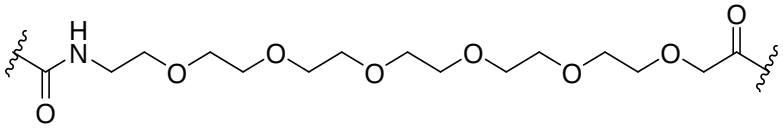


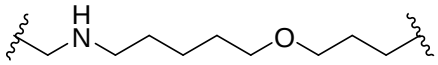

(174),

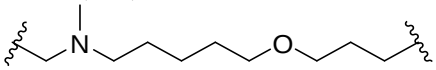

(175),

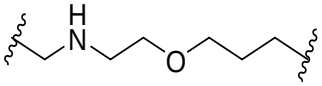

(176),

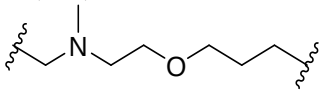
(177),

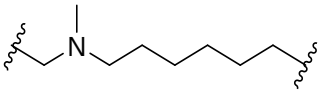

(178),

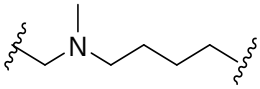

(179),

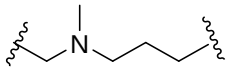

(180),

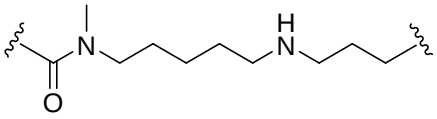

(181),

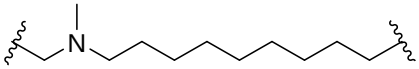

(182),

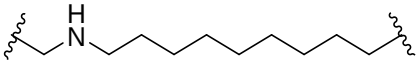

(183),

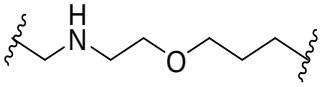

(184),

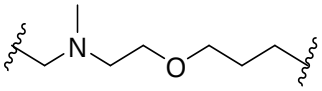

(185),

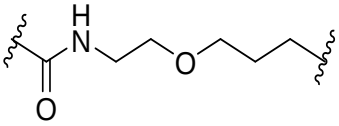

(186),

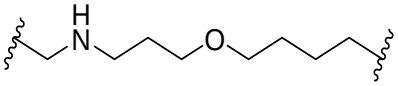

(187),


(188),

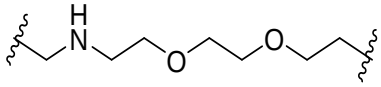

(189),

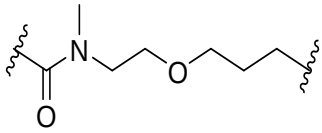

(190),

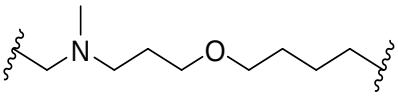


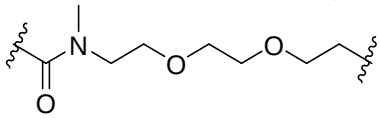

(191),

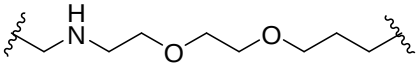
(192),

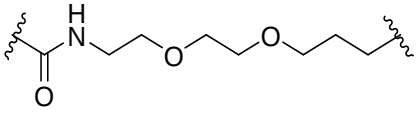

(193),

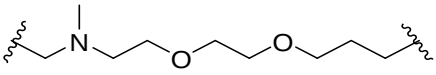

(194),

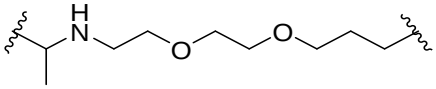

(195),

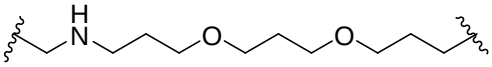

(196),

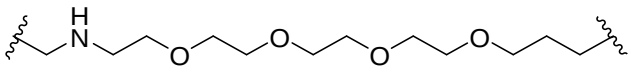

(197),

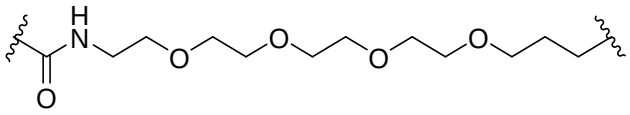

(198),

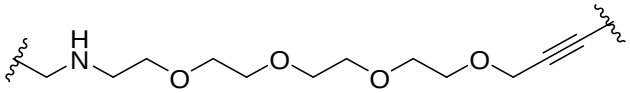

(199),

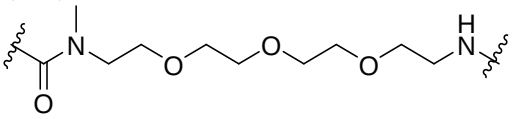

(200),

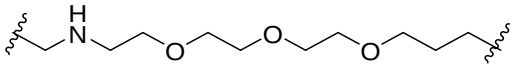

(201),

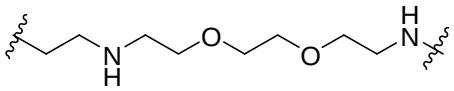

(202),

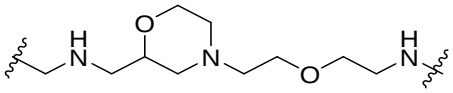

(203),

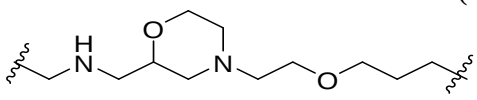

(204),

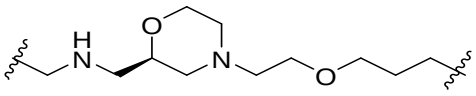

(206),

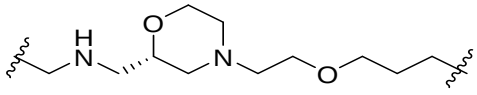

(205),

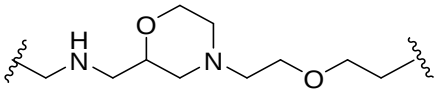

(207),

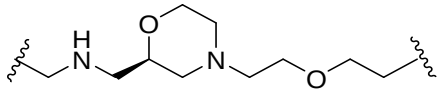

(208),

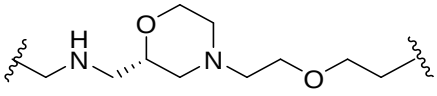

(209),

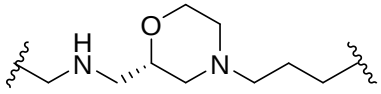

(210),

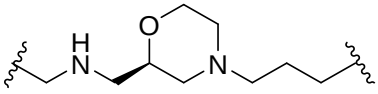

(211),

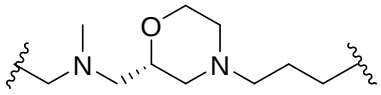

(212),

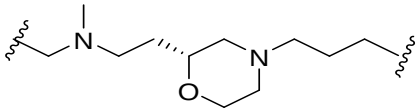

(213),

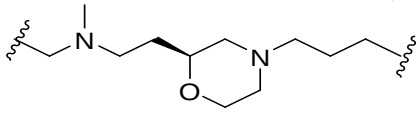

(214),

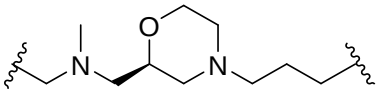

(215),

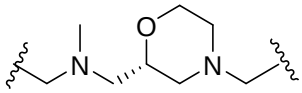

(216),

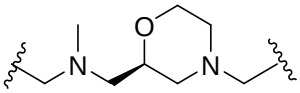

(217),

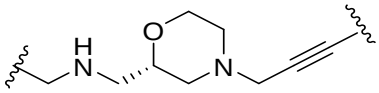

(218),

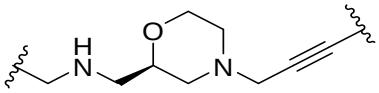

(219),

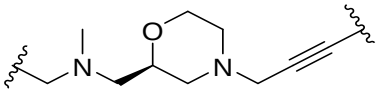

(220),

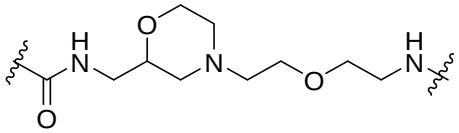

(221),

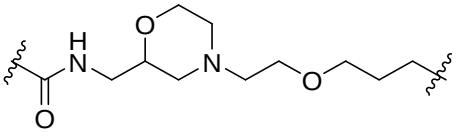

(222),

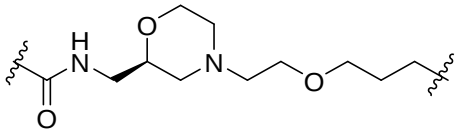

(223),

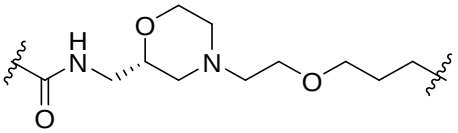

(224),

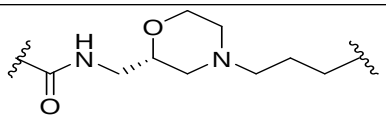

(225),

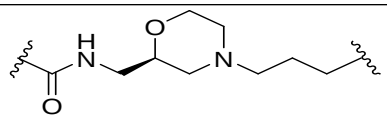

(226),

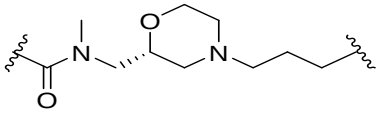

(227),

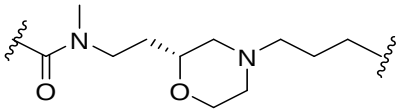

(228),

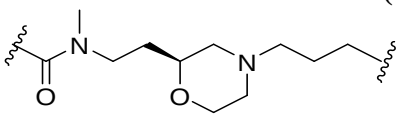

(229),

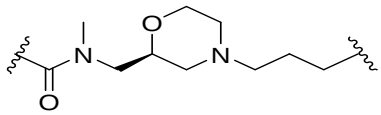

(230),

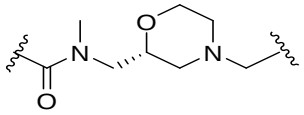

(231),

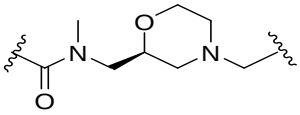

(232),

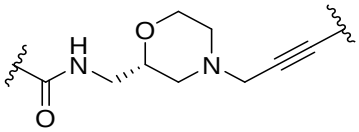

(233),

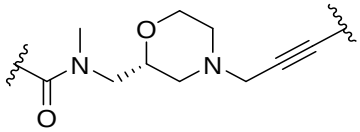

(234),

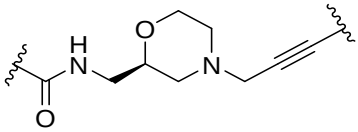

(235),

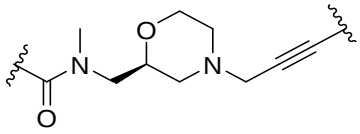

(236),

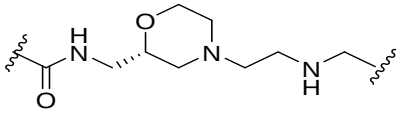

(237),

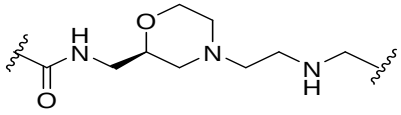

(238),

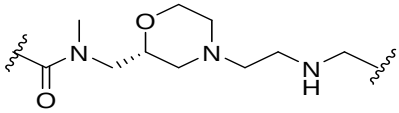

(239),

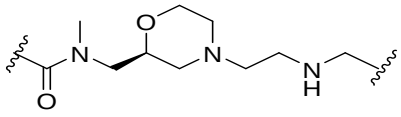

(240),

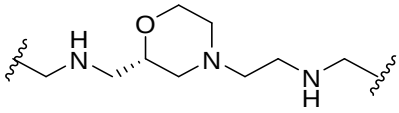

(241),

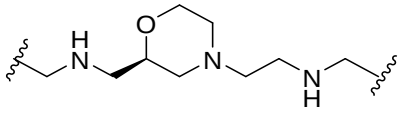

(242),

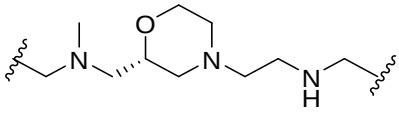

(243),

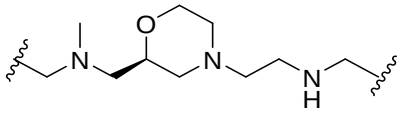

(244),

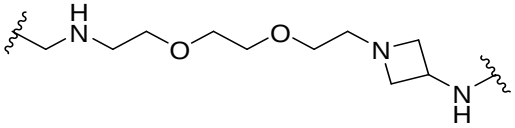

(245),

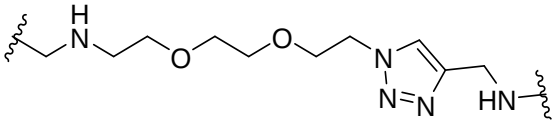

(246),

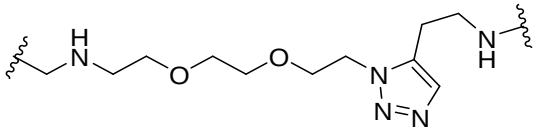

(247),

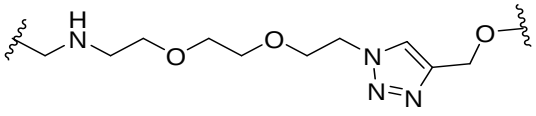

(248),


(249),

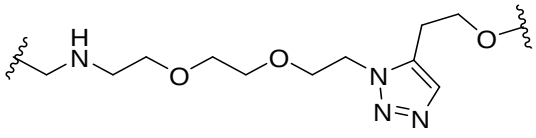

(250),

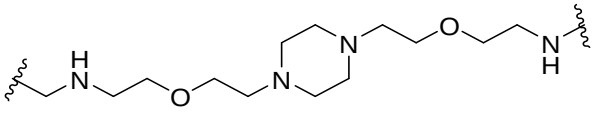

(251),

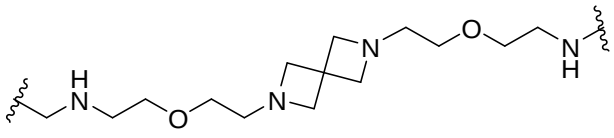
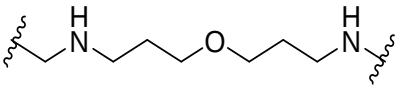


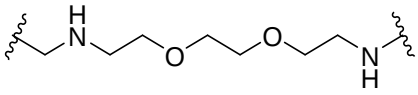
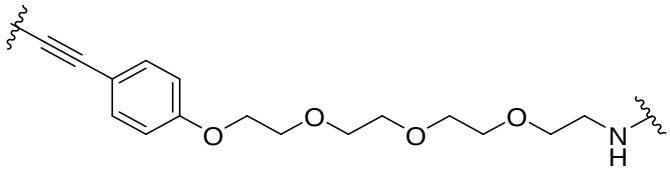

(254),

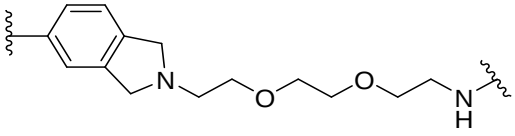
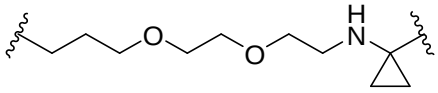
(253),

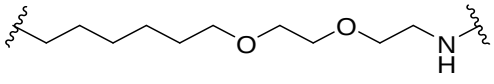
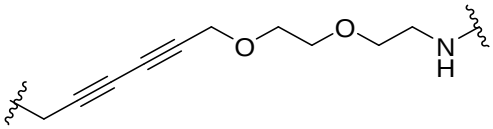

(255),

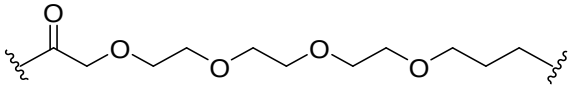
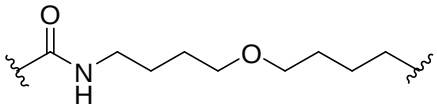


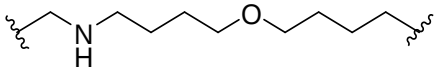
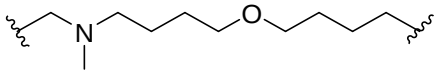
(256),  (257), 

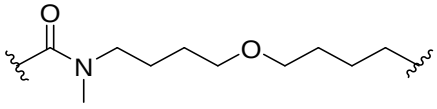
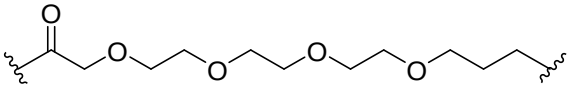
(258),  (259),  (260),

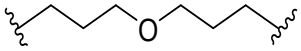
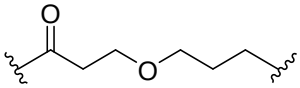
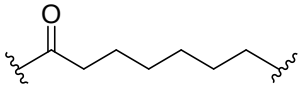
 (261),  (262),

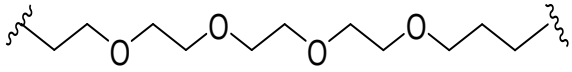
 (263),  (264),

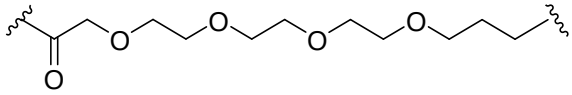
 (265),  (266),

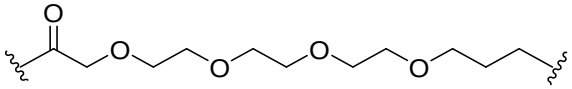
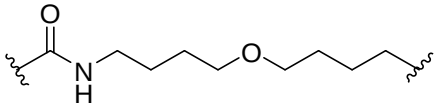
 (267),  (268),

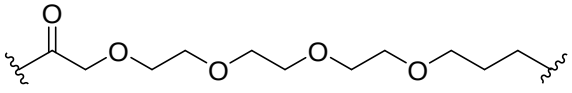
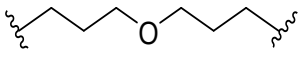
 (269),  (270),

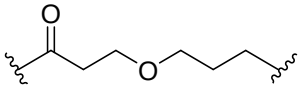
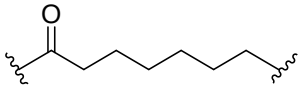
 (271),  (272),  (273),

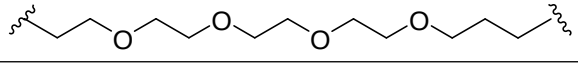
 (274),

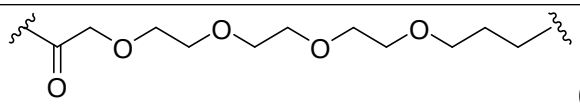
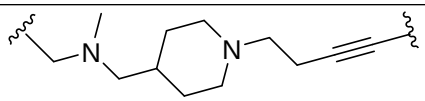
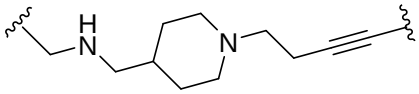
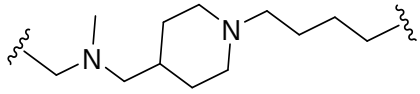
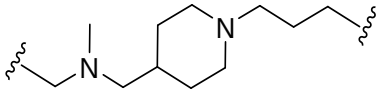
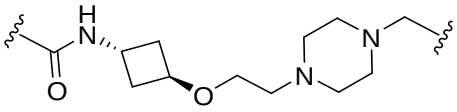
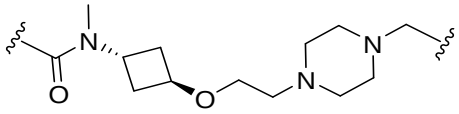
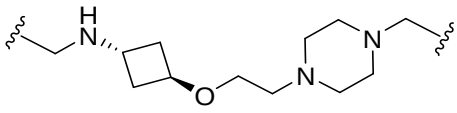
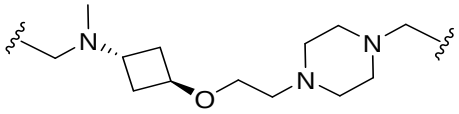
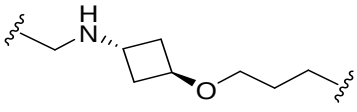
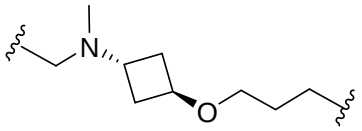
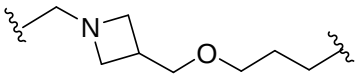
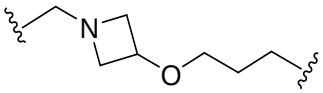
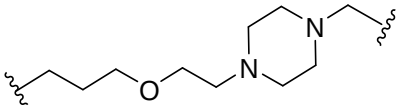
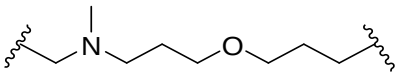
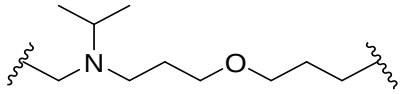
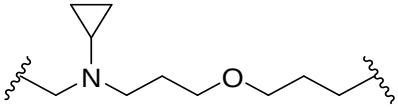
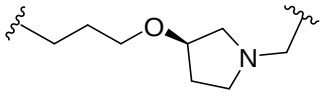
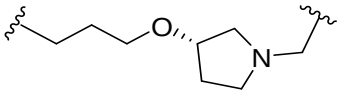
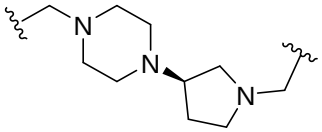
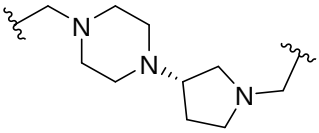
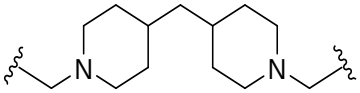
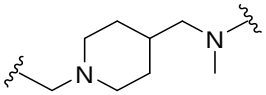
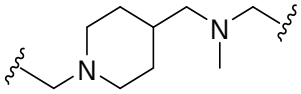
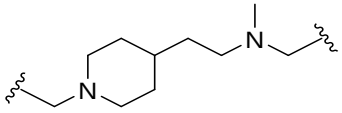
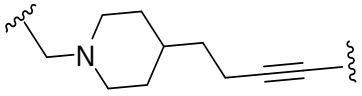
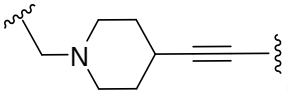
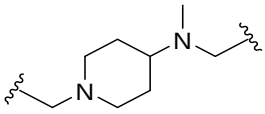
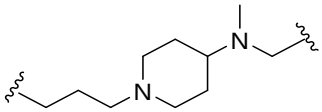
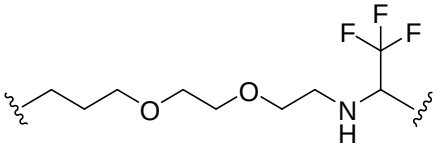
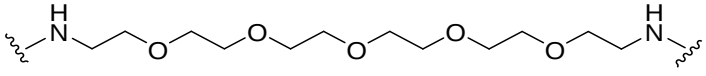
 (275),

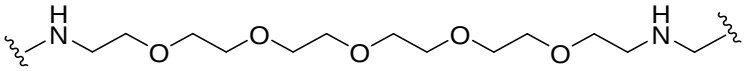
 (276),  (277),

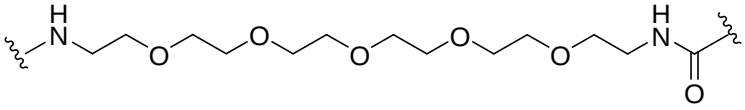
 (278),  (279),

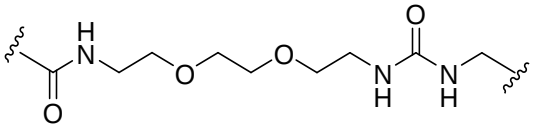
 (280),  (281),

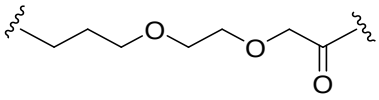
 (282),

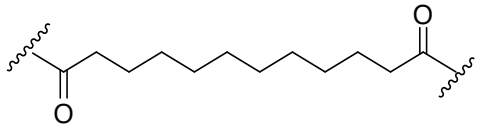

(283),

(284),

(285),

(286),

(287),

(288),

(289),

(290),

(291),

(292),

(293),

(294),

(295),

(296),

(297),

(298),

(299),

(300),

(301),

(302),

(303),

(304),

(305),

(306),

(307),

(308),

(309),

(310),

(311),

(312),

(313),

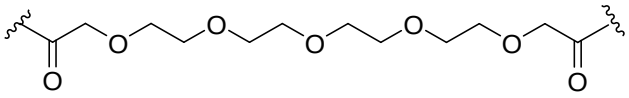

(314),


(315),

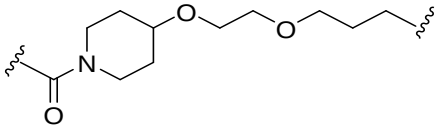

(316),

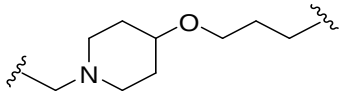

(317),

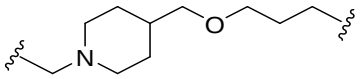

(318),

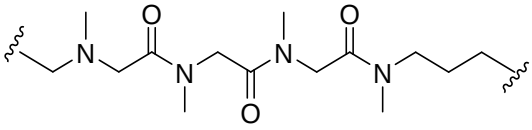


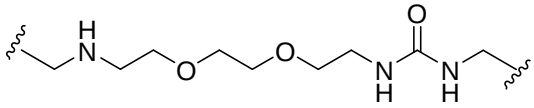
(319),

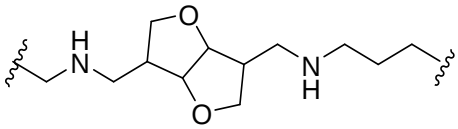

(320),

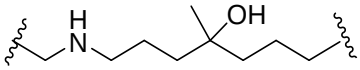

(321),

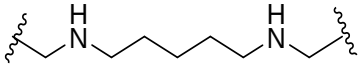

(322),

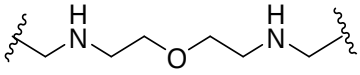

(323),

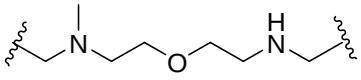

(324),

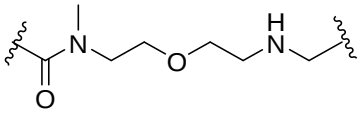

(325),

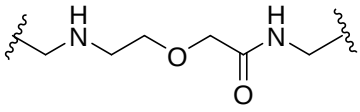

(326),

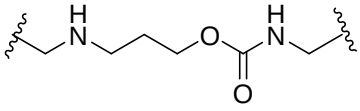

(327),

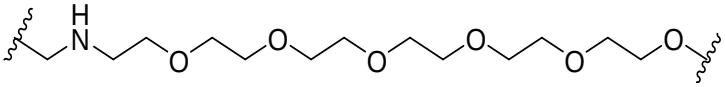

(328),

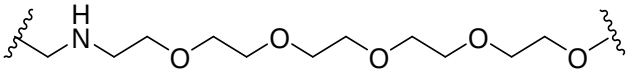

(329),

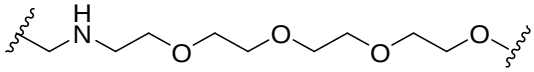

(330),

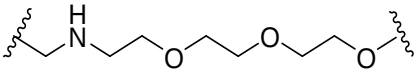

(331),

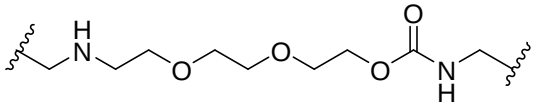

(332),

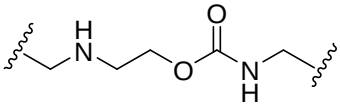

(333),

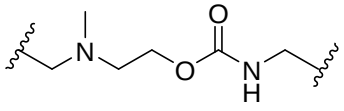
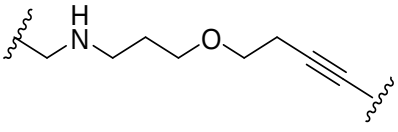
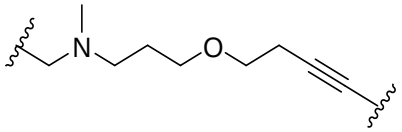
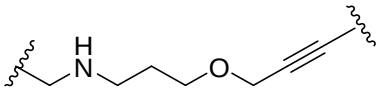
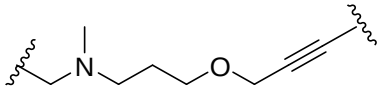
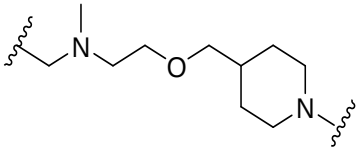
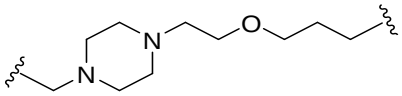
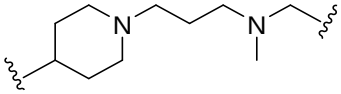
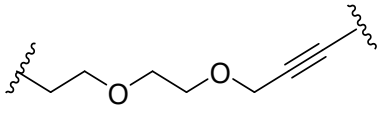
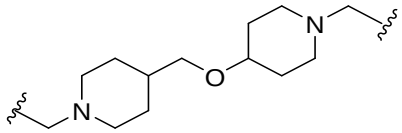
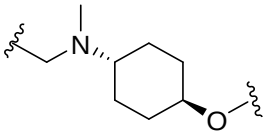
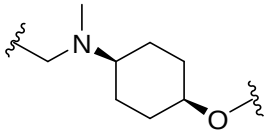
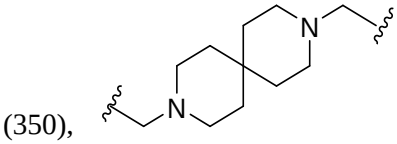
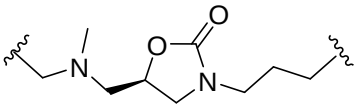
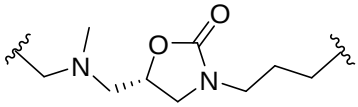
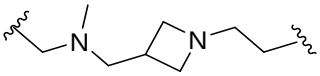
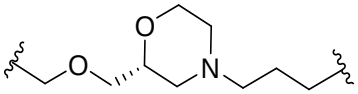
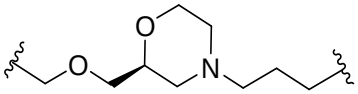
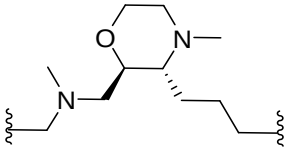
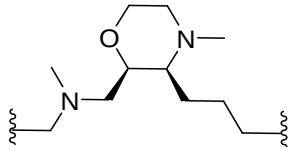
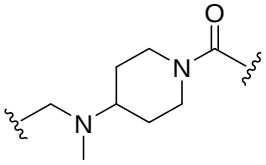
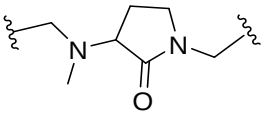
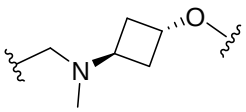
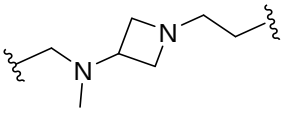
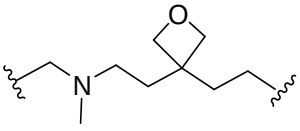
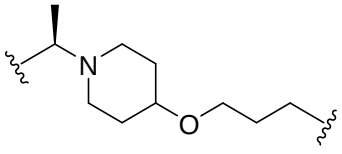
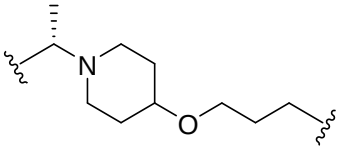
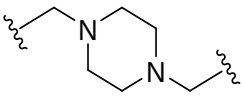
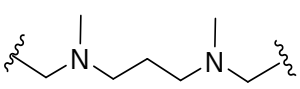
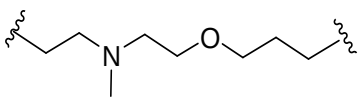
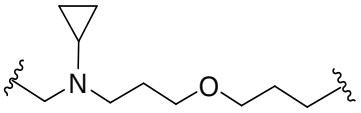

(334),

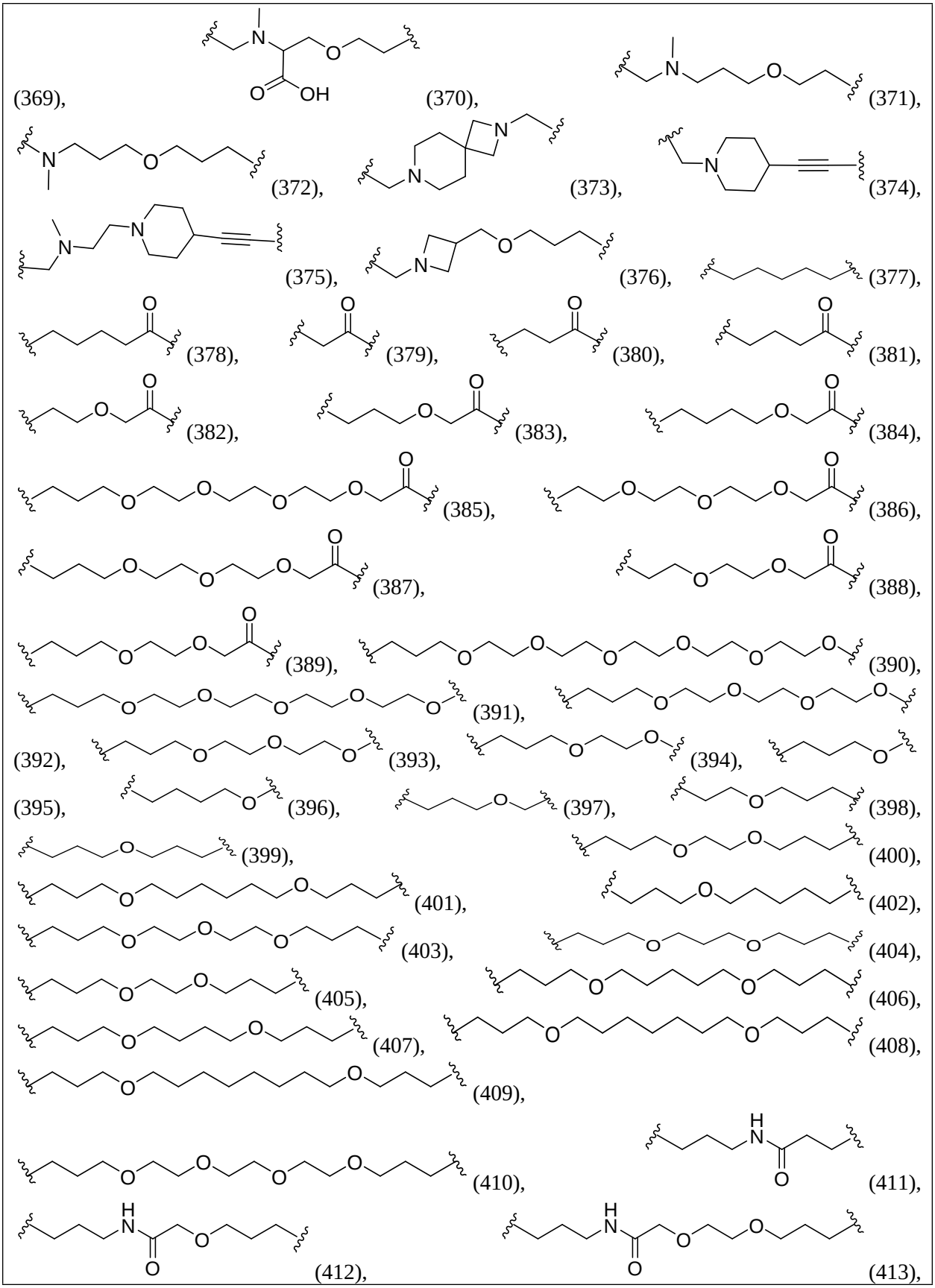

(335),

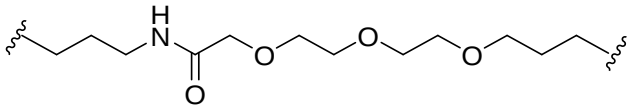

(336),

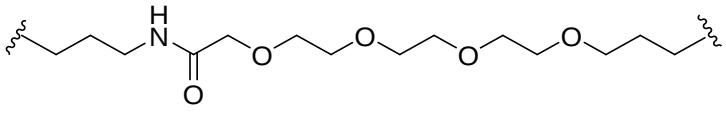

(337),

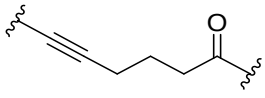

(338),

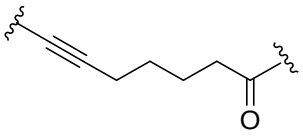

(339),

(340),

(341),

(342),

(343),

(344),

(345),

(346),

(347),


(348),

(349),

(350),

(351),

(352),
(353),

(354),

(355),

(356),


(357),
(358),

(359),

(360),

(361),

(362),

(363),

(364),

(365),

(366),

(367),

(368),


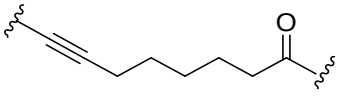

(369),
(370),
(371),
(372),
(373),
(374),
(375),
(376),
(377),
(378),
(379),
(380),
(381),
(382),
(383),
(384),
(385),
(386),
(387),
(388),
(389),
(390),
(391),
(392),
(393),
(394),
(395),
(396),
(397),
(398),
(399),
(400),
(401),
(402),
(403),
(404),
(405),
(406),
(407),
(408),
(409),
(410),
(411),
(412),
(413),

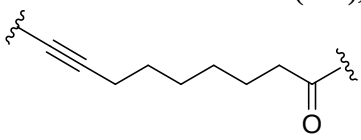

(414),

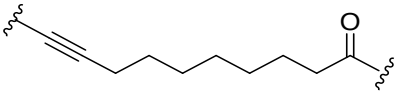

(415),

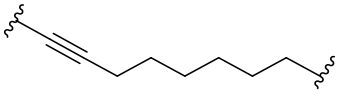

(416),

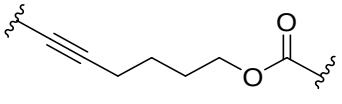

(417),

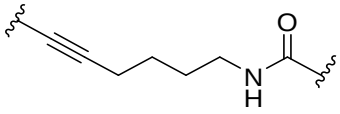

(418),

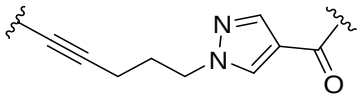

(419),

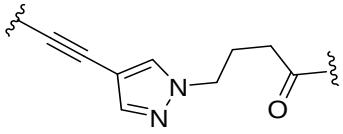

(420),

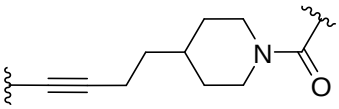

(421),

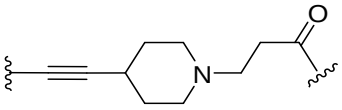

(422),

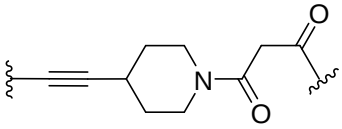

(423),

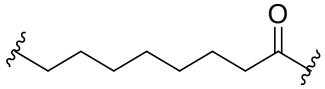

(424),

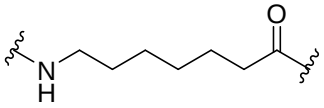

(425),

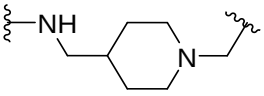

(426),

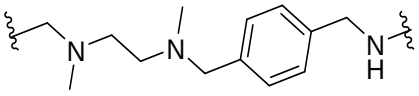

(427),

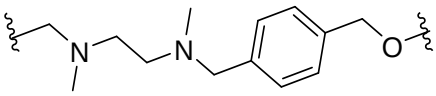

(428),

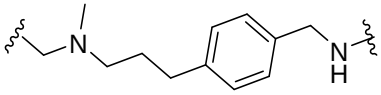

(429),

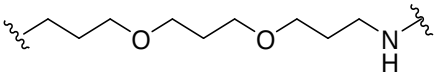

(430),

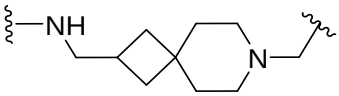

(431),

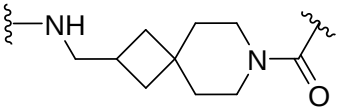

(432),

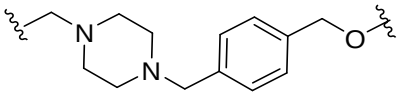

(433),

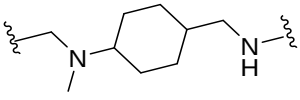

(434),

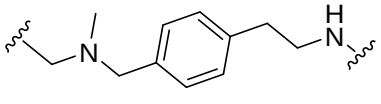

(435),

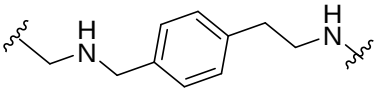

(436),

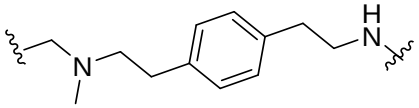

(437),

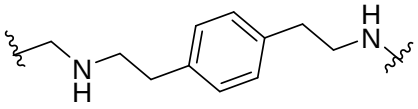

(438),

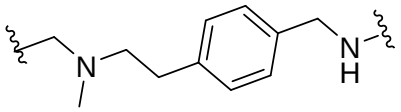
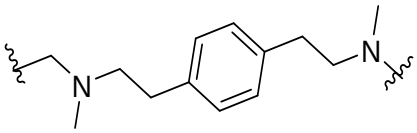
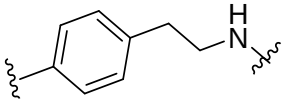
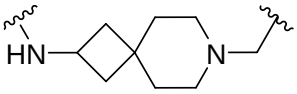
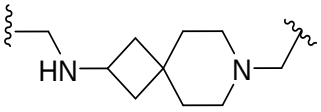
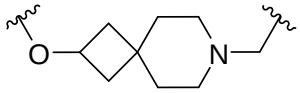
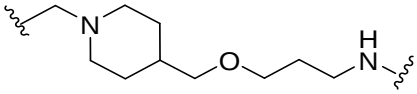
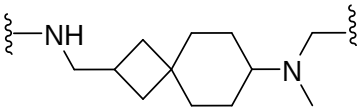
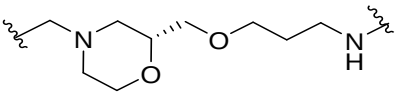
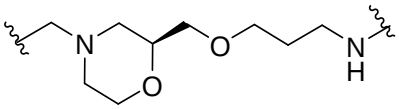
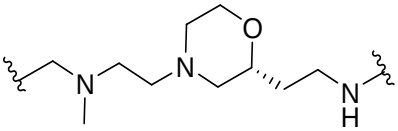
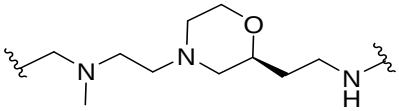
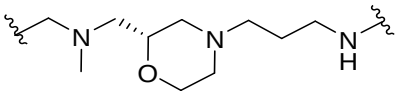
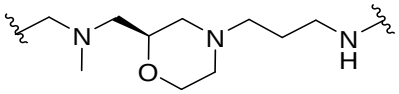
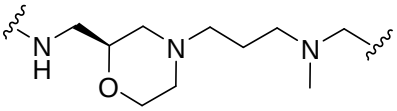
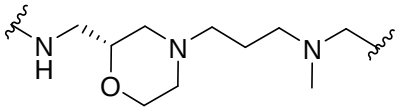
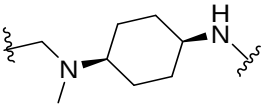
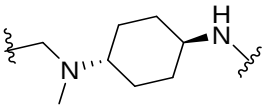
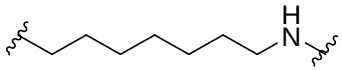
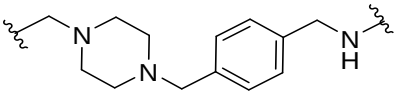
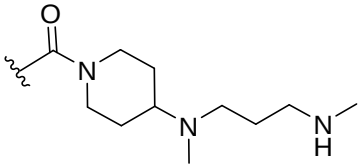
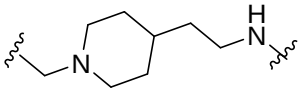
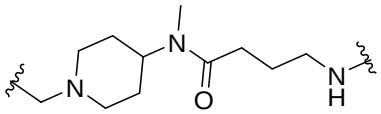
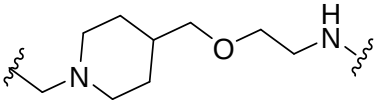
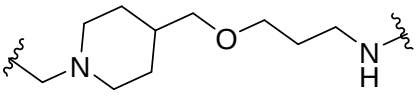
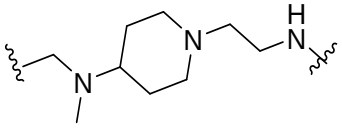
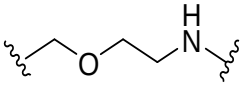
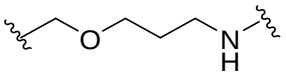
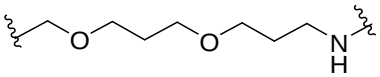
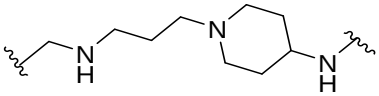

(438),

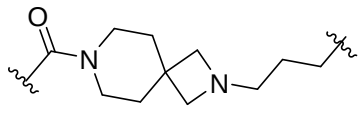
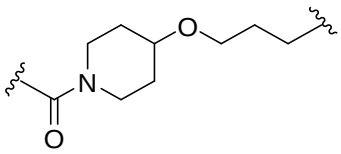
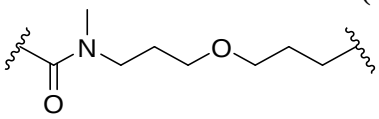
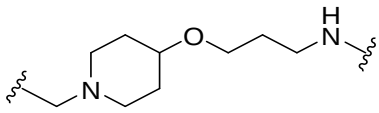
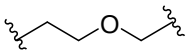
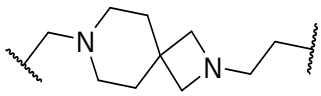
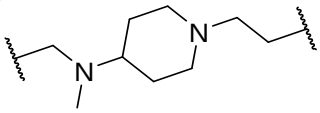
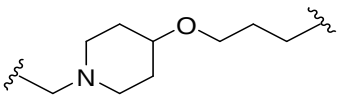
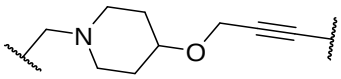
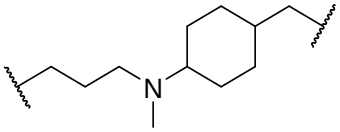
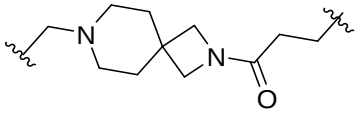
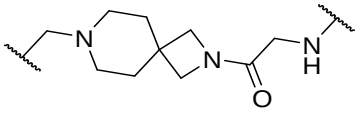
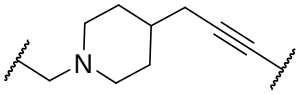
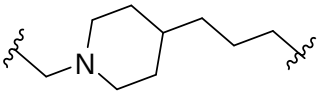
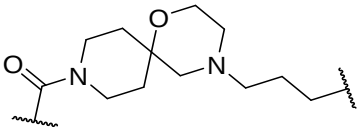
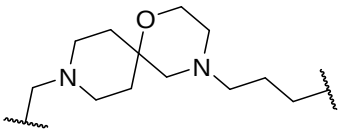
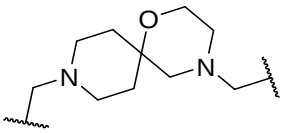
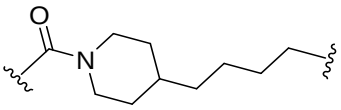
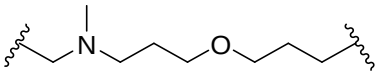
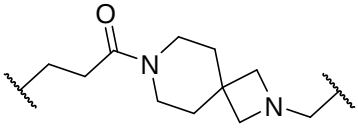
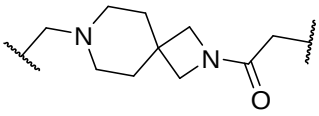
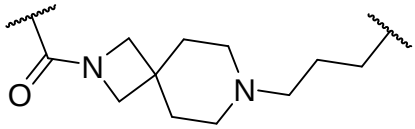
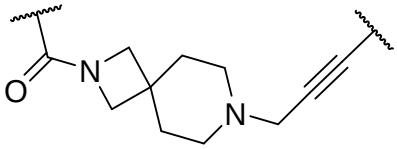
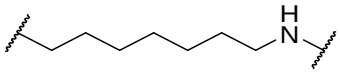
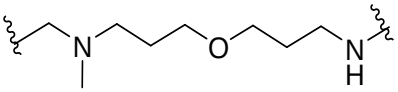
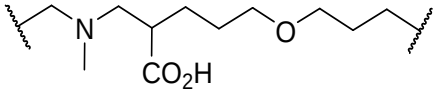
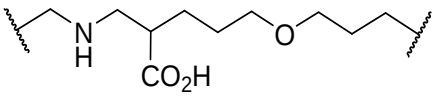
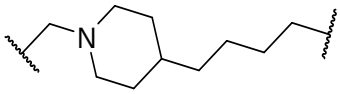
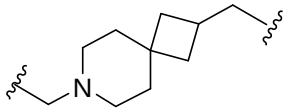
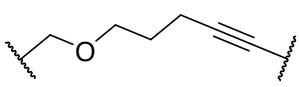
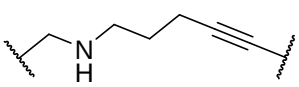

(439),

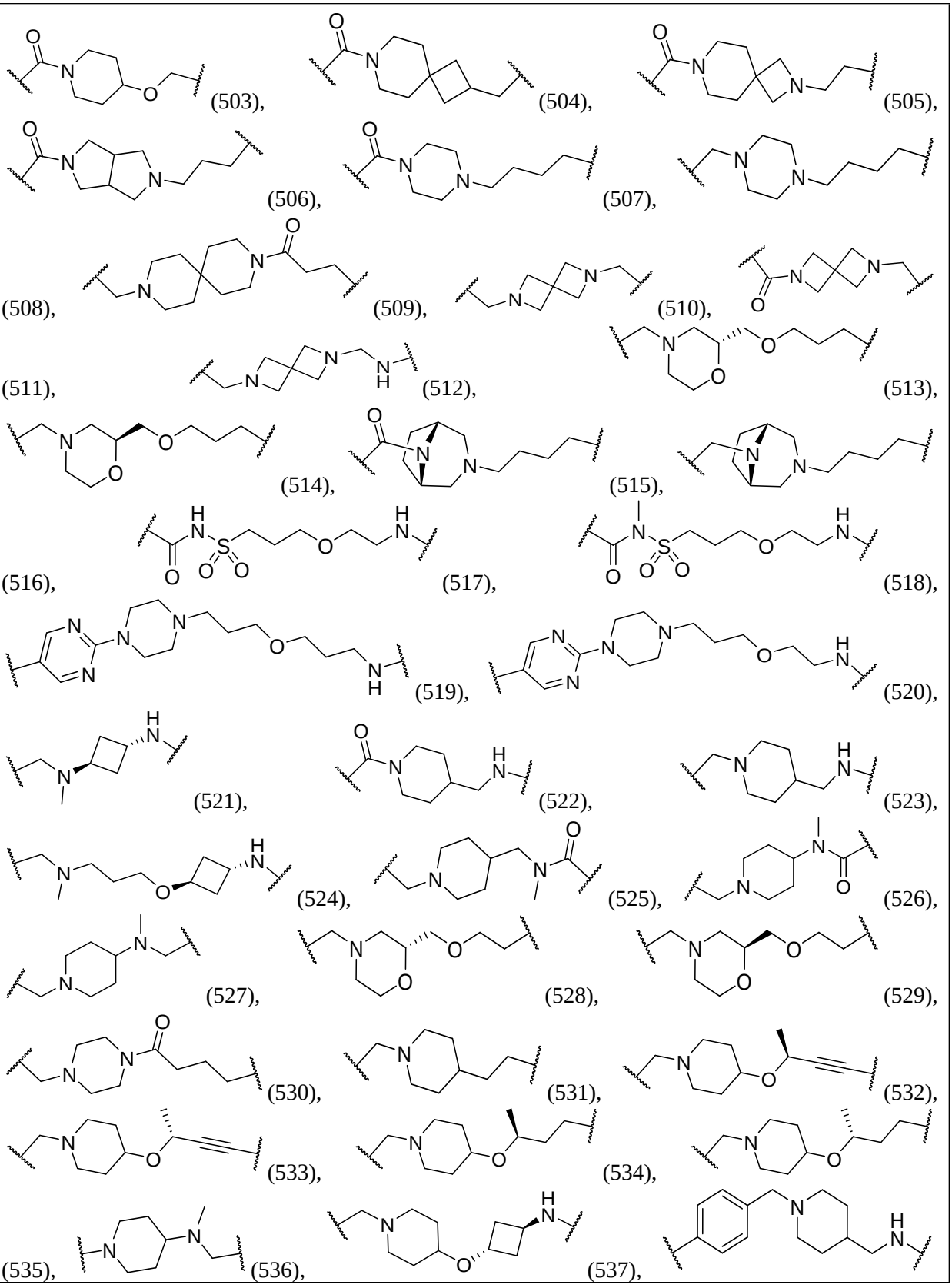

(440),

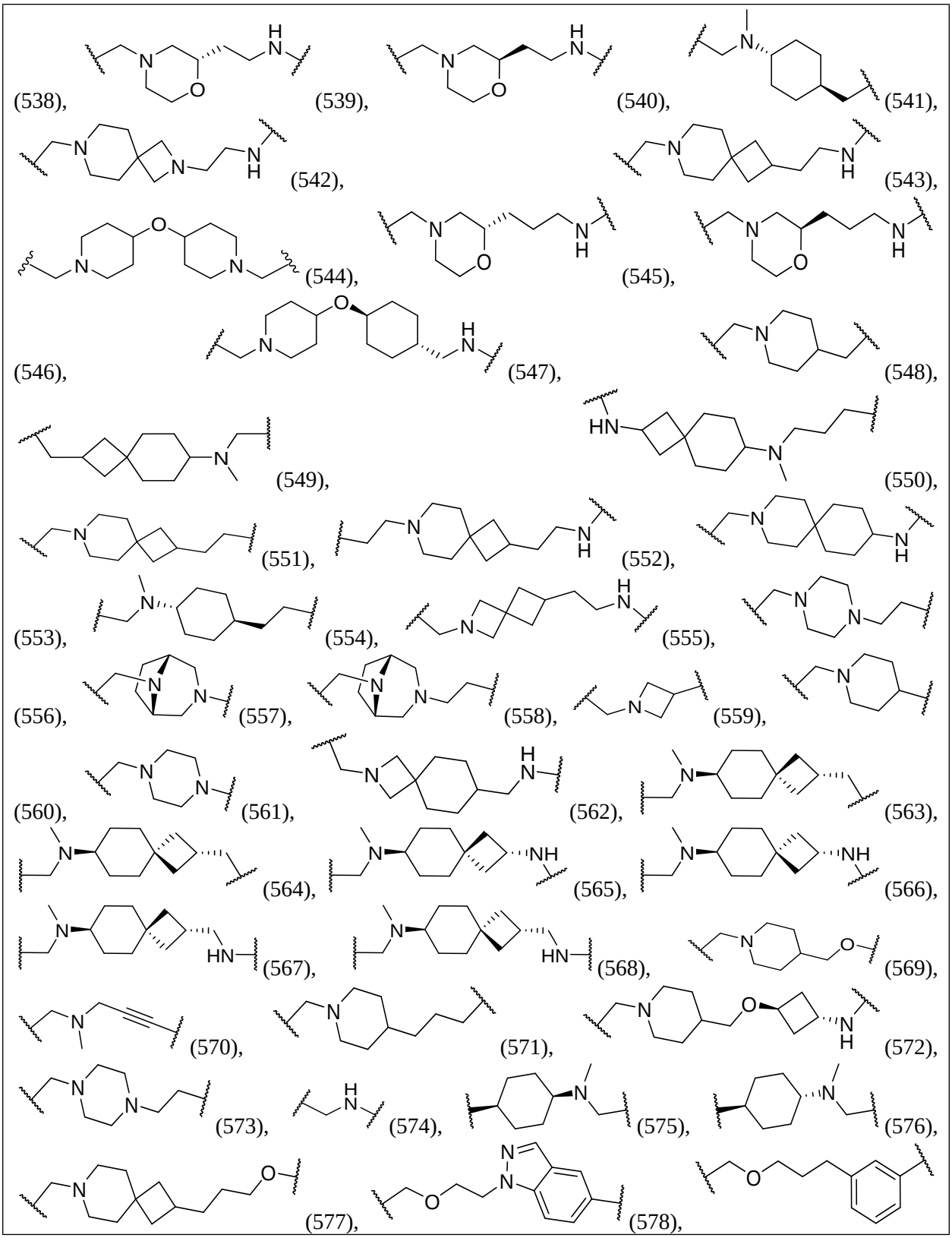

(441),

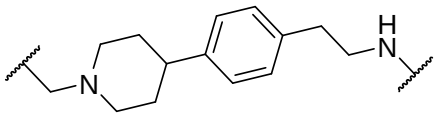
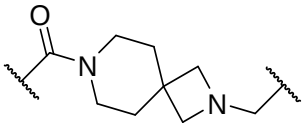

(442),

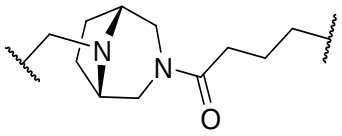
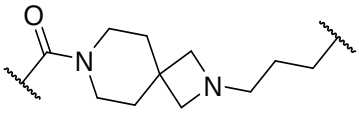

(443),

(444),

(445),

(446),

(447),

(448),

(449),

(450),

(451),

(452),

(453),

(454),

(455),

(456),

(457),

(458),

(459),

(460),

(461),

(462),

(463),

(464),

(465),

(466),

(467),

(468),

. (469),

(470),

(471),

(472),

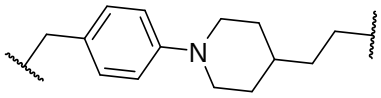
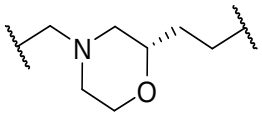
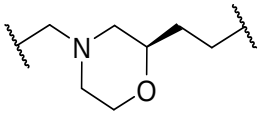

(473),

(474),

(475),

(475),

(476),

(477),

(478),

(479),

(480),

(481),

(482),

(483),

(484),

(485),

(486),

(487),

(488),

(489),

(490),

(491),

(492),

(493),

(494),

(495),

(496),

(497),

(498),

(499),

(500),

(501),

(502),

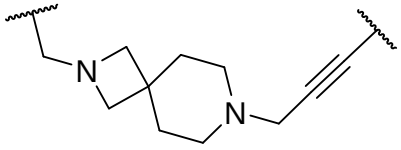
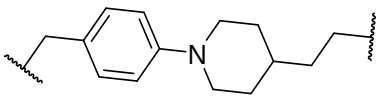

(503),
(504),
(505),
(506),
(507),
(508),
(509),
(510),
(511),
(512),
(513),
(514),
(515),
(516),
(517),
(518),
(519),
(520),
(521),
(522),
(523),
(524),
(525),
(526),
(527),
(528),
(529),
(530),
(531),
(532),
(533),
(534),
(535),
(536),
(537),

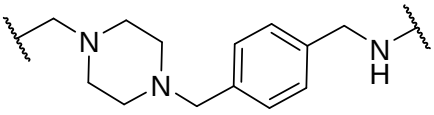
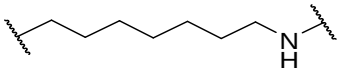

(538),
(539),
(540),
(541),
(542),
(543),
(544),
(545),
(546),
(547),
(548),
(549),
(550),
(551),
(552),
(553),
(554),
(555),
(556),
(557),
(558),
(559),
(560),
(561),
(562),
(563),
(564),
(565),
(566),
(567),
(568),
(569),
(570),
(571),
(572),
(573),
(574),
(575),
(576),
(577),
(578),

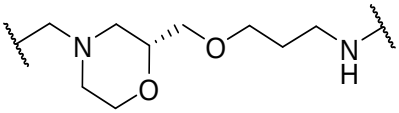
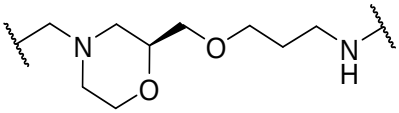
(579),  (580),  (581),

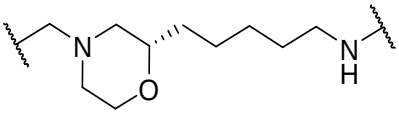
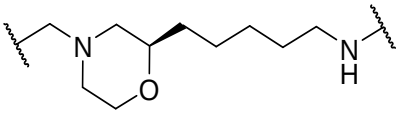
 (582),  (583),  (584),

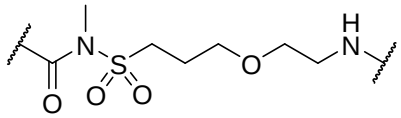
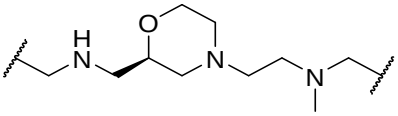
 (585),  (586),  (587),

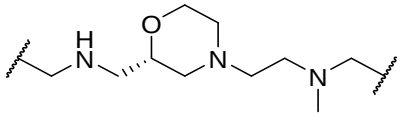
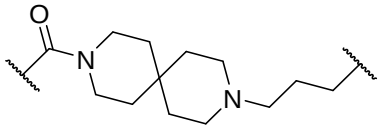
 (588),  (589),

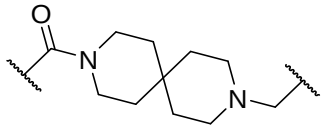
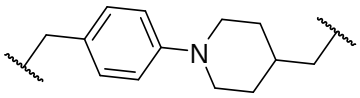
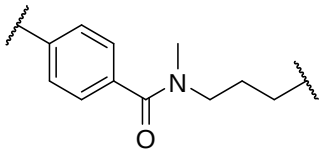
 (590),  (591),

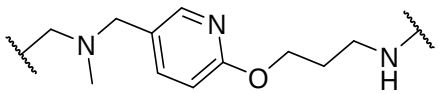
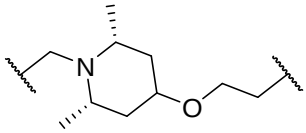
 (592),  (593),

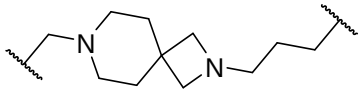
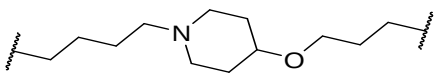
 (594),  (595),

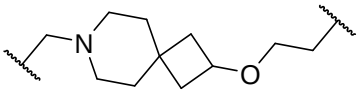
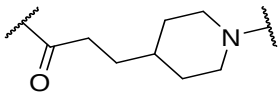
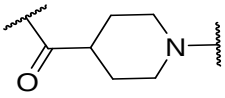
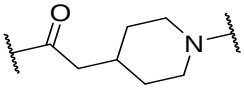
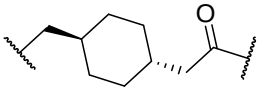
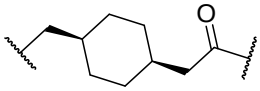
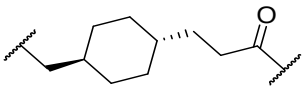
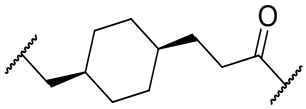
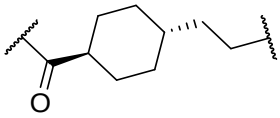
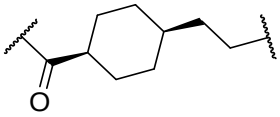
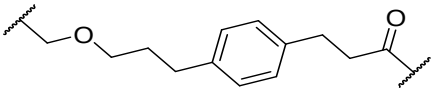
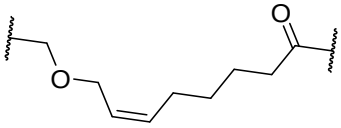
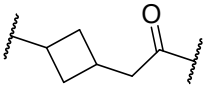
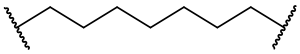
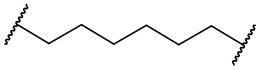
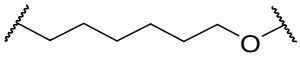
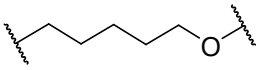
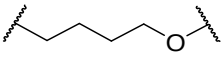
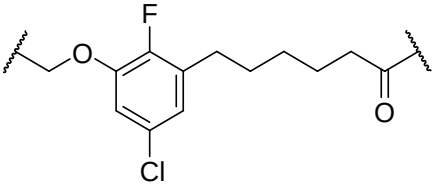
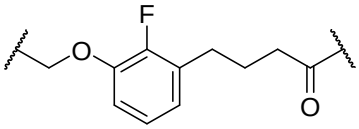
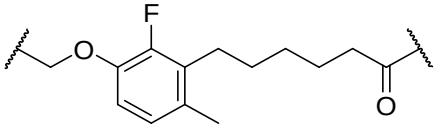
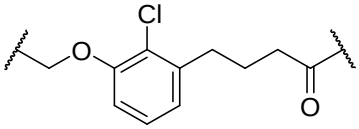
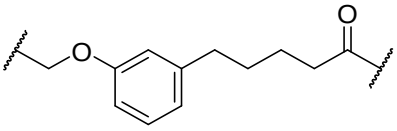
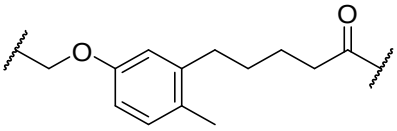
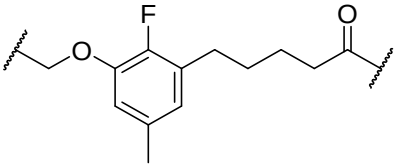
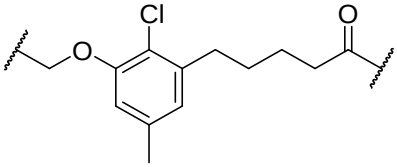
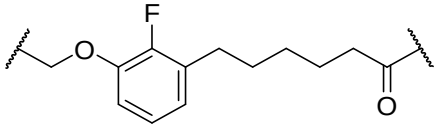
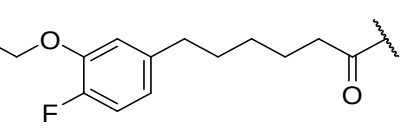
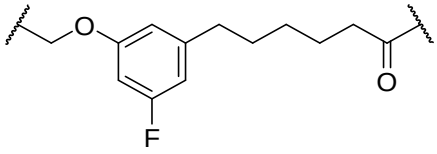
 (596),  (597),

 (598),  (599),

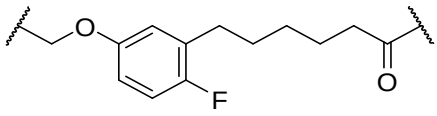
 (600),  (601), 

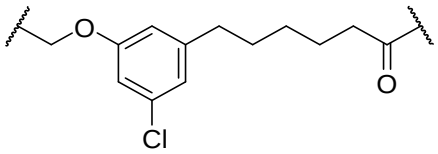
(602),  (603),  (604),

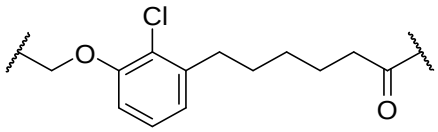
 (605),  (606),

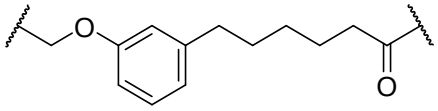

(607),

(608),

(609),

(610),

(611),

(612),

(613),

(614),

(615),

(616),

(617),

(618),

(619),

(620),

(621),

(622),

(623),

(624),

(625),


(626),

(627),

(628),

(629),

(630),

(631),

(632),

(633),

(634),

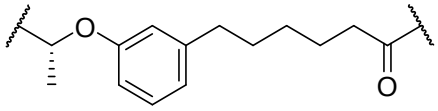
(635),

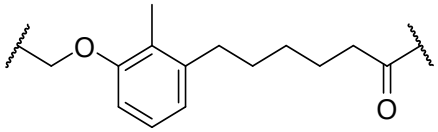
(636),


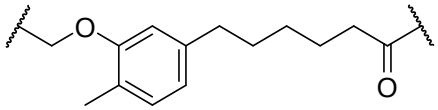

(637),

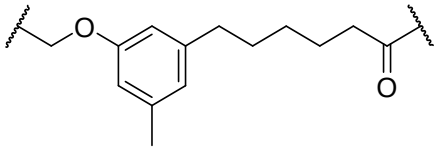

(638),

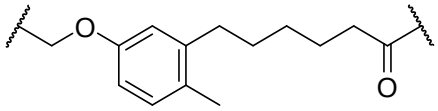

(639),

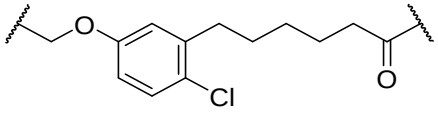

(640),

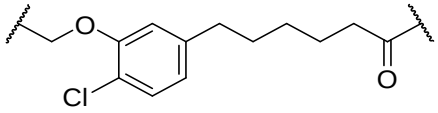

(641),

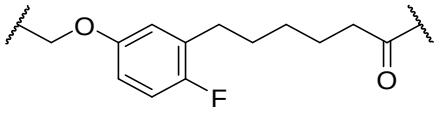

(642),

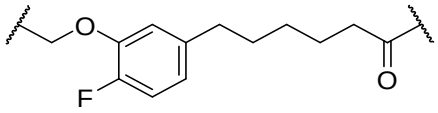

(643),

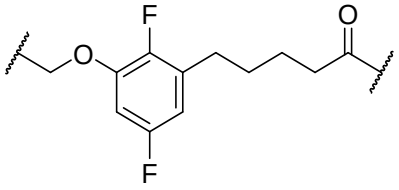

(644),

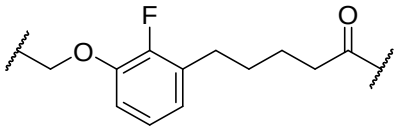

(645),

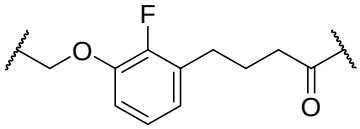

(646),

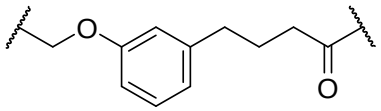

(647),

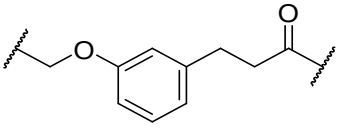

(648),

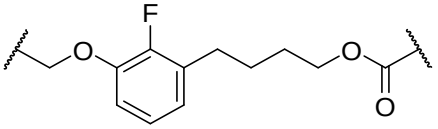

(649),

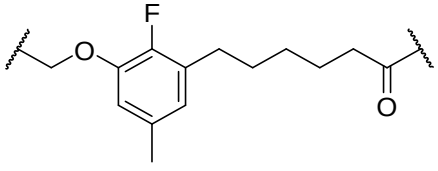

(650),

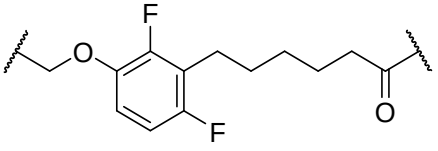

(651),

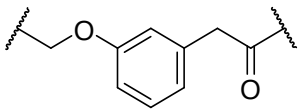

(652),

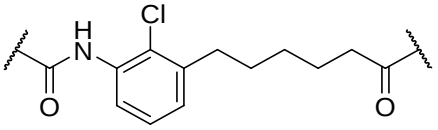

(653),

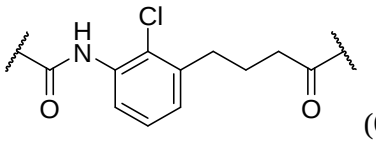
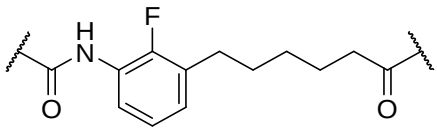
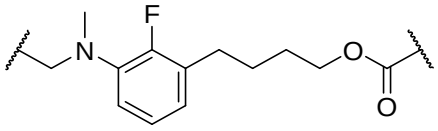
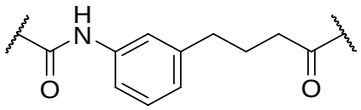
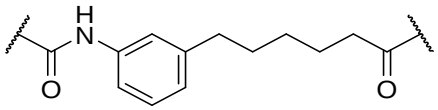
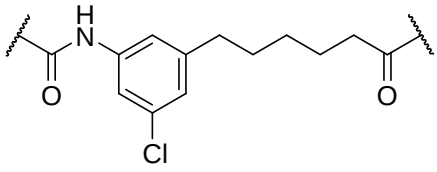
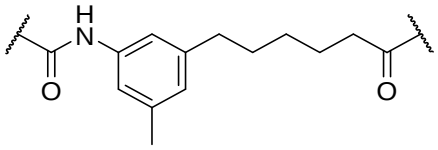
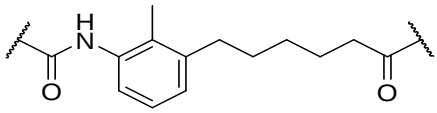
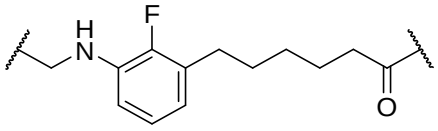
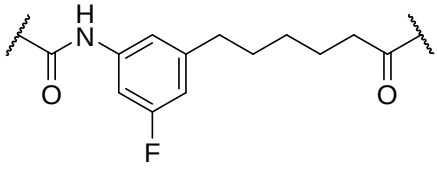
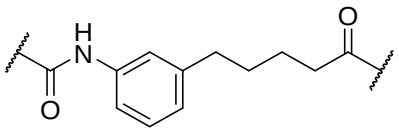
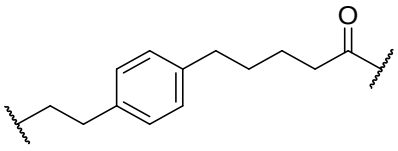
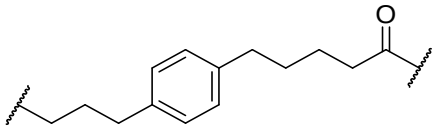
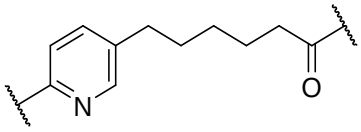
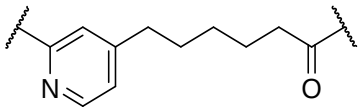
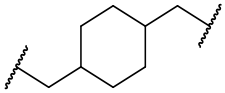
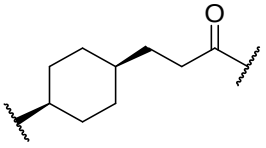
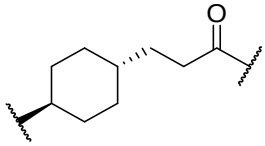
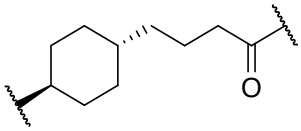
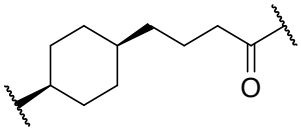
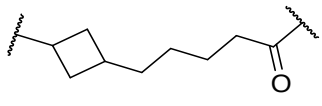
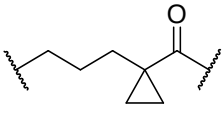

(654),


(655),


(656),


(657),

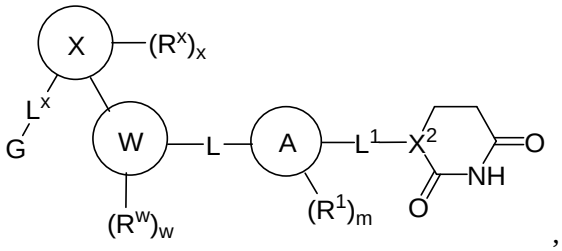

(658),


(659),

(660),

(661),

(662),

(663),

(664),

(665),

(666),

(667),

(668),

(669),

(670),

(671),

(672),

(673),

(674),

(675),

(676),

(677),

(678),

(679),

(680), o cualquiera de los enlazadores descritos en la sección Enlazador anterior.

[00945] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una fracción de unión a STAT6 y LBM se describe y se

divulga en el presente documento, en el que L se selecciona de cualquiera de los de la **Tabla B**.

[00946] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una fracción de unión a STAT6 descrita y divulgada en el presente documento, un LBM establecido en la **Tabla A** anterior, y un enlazador establecido en la **Tabla B** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I-a', como un compuesto de Fórmula **I-bb**:

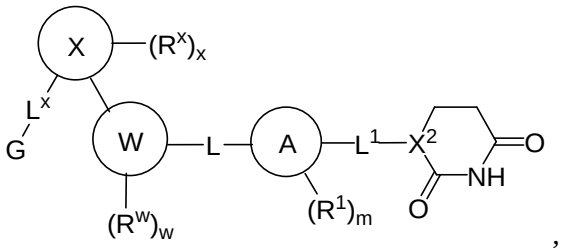


,

I-bb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L, L^x, L^1, Anillo A, Anillo W, Anillo X, G, R^w, R^x, R^1, X^2, m, w y x son como se definen anteriormente y se describen en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

[00947] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto de Fórmula **I-bb:**



,

I-bb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de R^W, w, R^X, x, R^y, y, y L es como se define y se describe anteriormente y en el presente documento, y en el que:

X^2 es N o CH;

L^1 es un enlace covalente, -C(O)-, -NR-, -O-, -S-, $-S(O)_2$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

El Anillo A es fenilenilo o un monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros o heterociclilenilo o heteroarilenilo que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

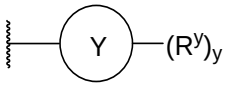
cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -

$N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$;

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

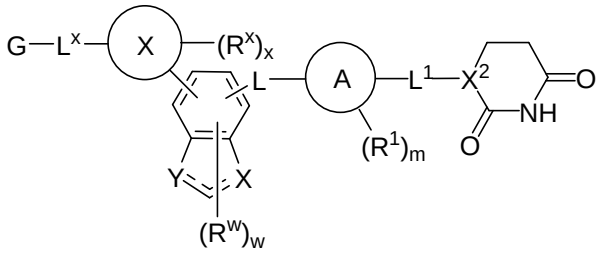
L^X es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

G es hidrógeno, halógeno o 

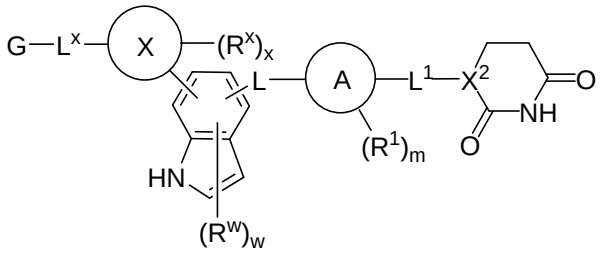
; y

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

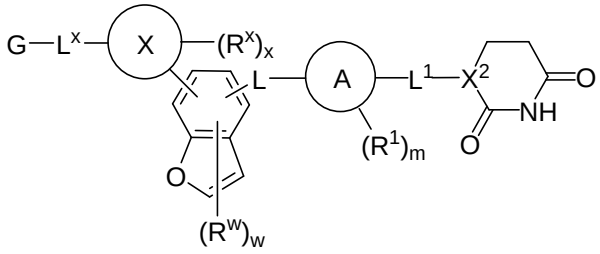
[00948] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



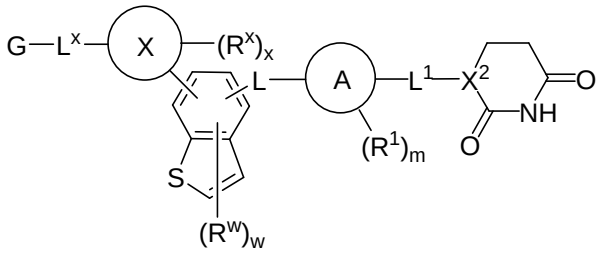
I-bb-I



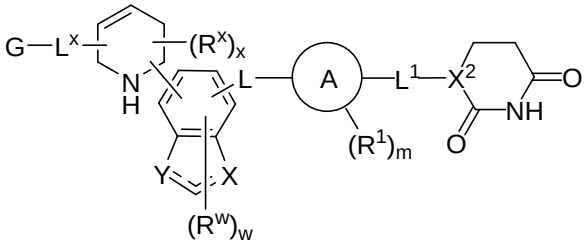
I-bb-II



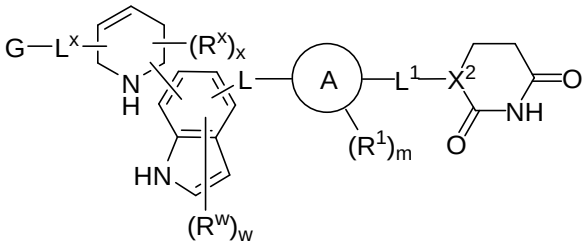
I-bb-III



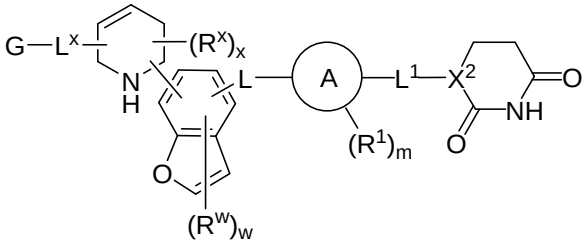
I-bb-IV



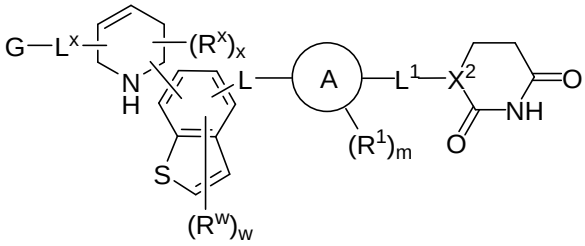
I-bb-V



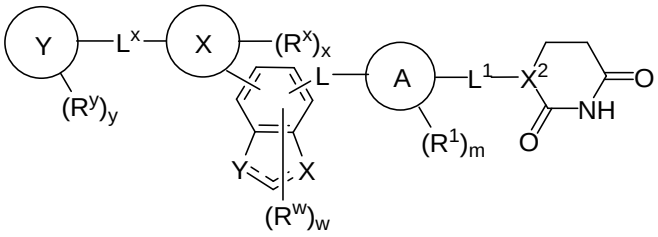
I-bb-VI



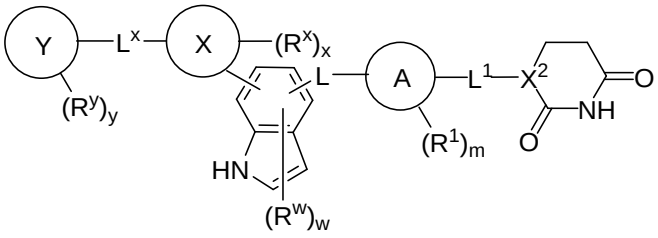
I-bb-VII



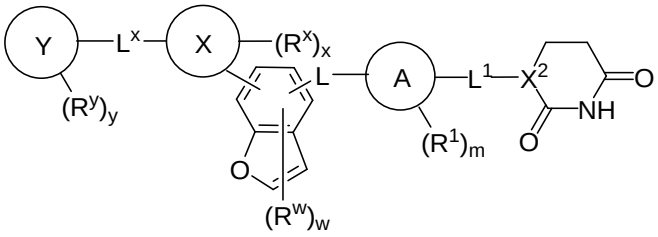
I-bb-VIII



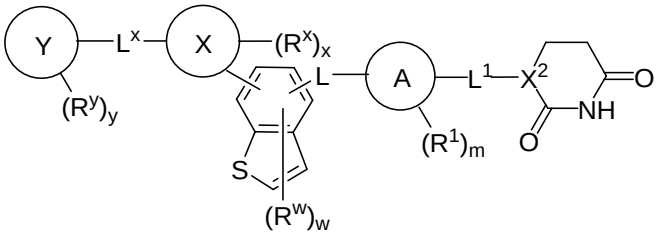
I-bb-IX



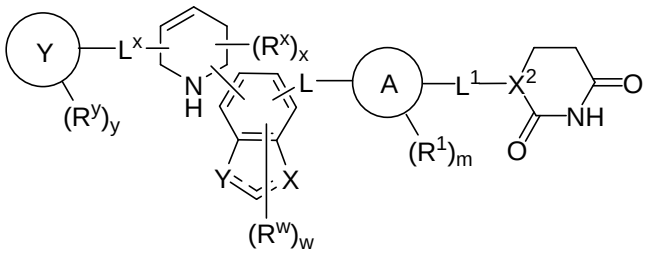
I-bb-X



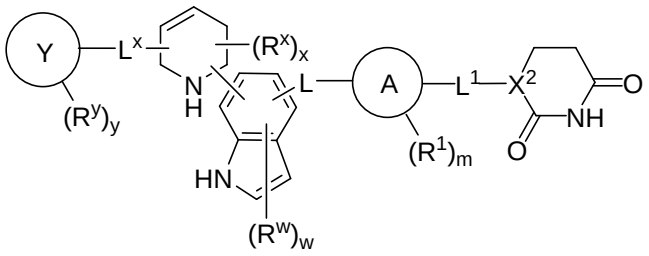
I-bb-XI



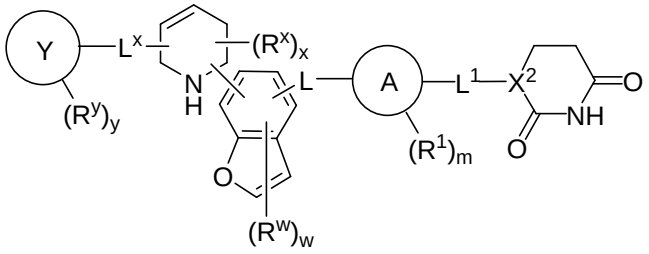
I-bb-XII



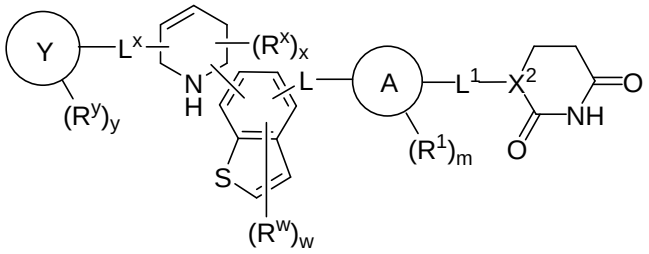
I-bb-XIII



I-bb-XIV



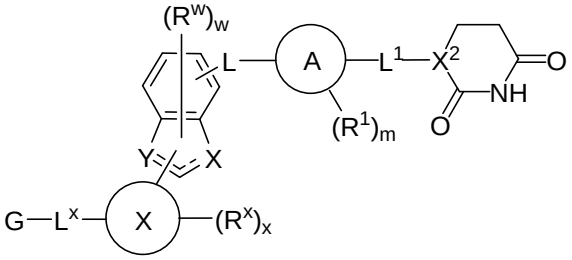
I-bb-XV



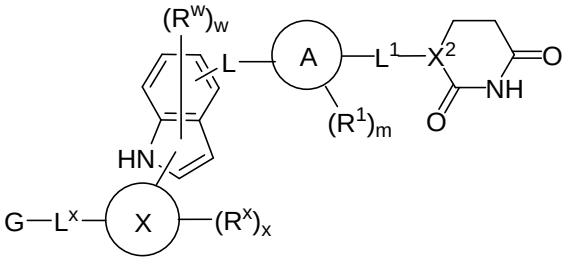
I-bb-XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

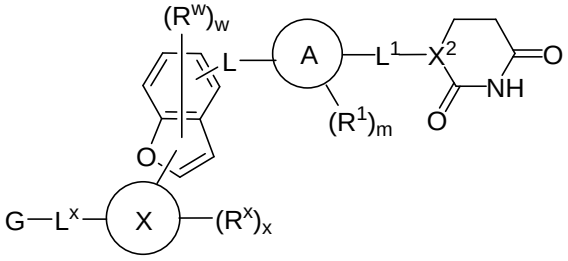
[00949] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



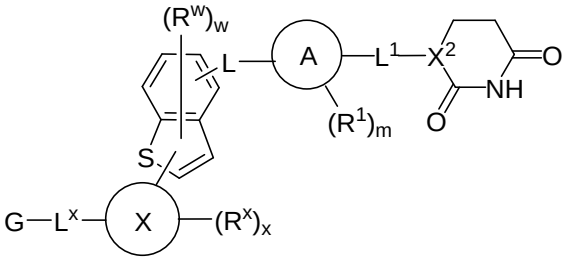
I-bb-Ia



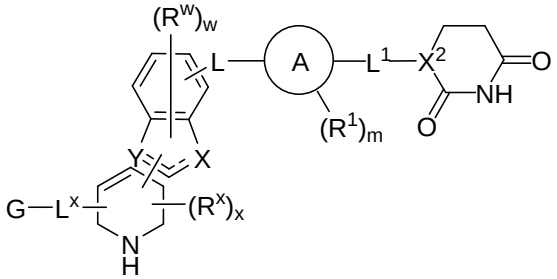
I-bb-IIa



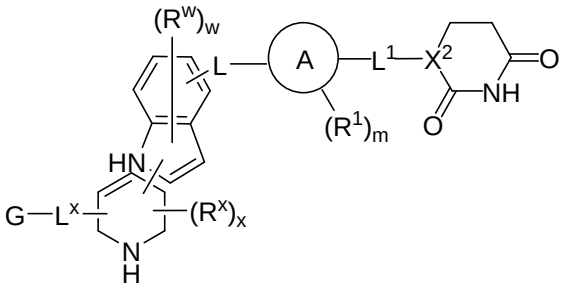
I-bb-IIIa



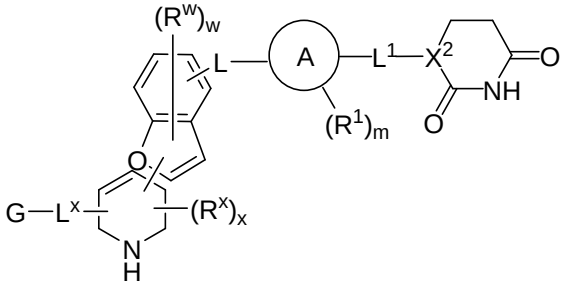
I-bb-IVa



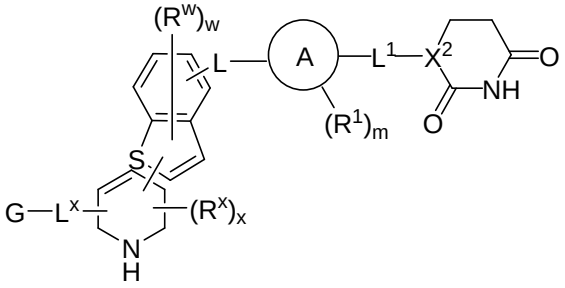
I-bb-Va



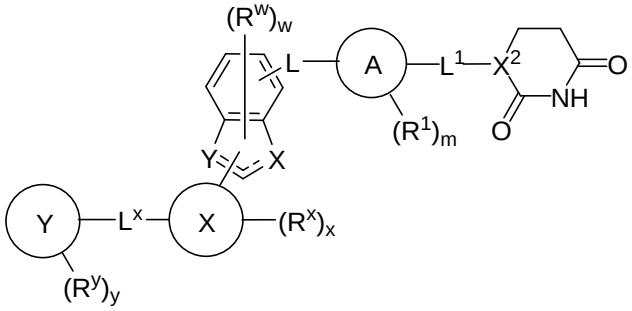
I-bb-VIa



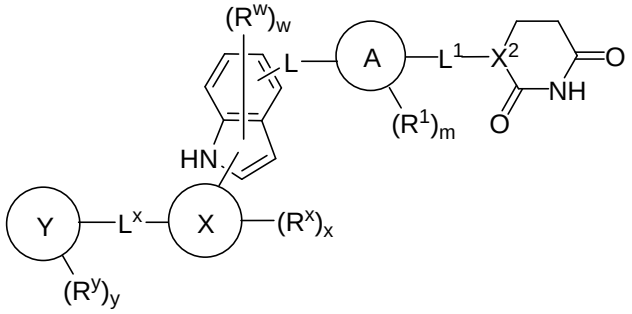
I-bb-VIIa



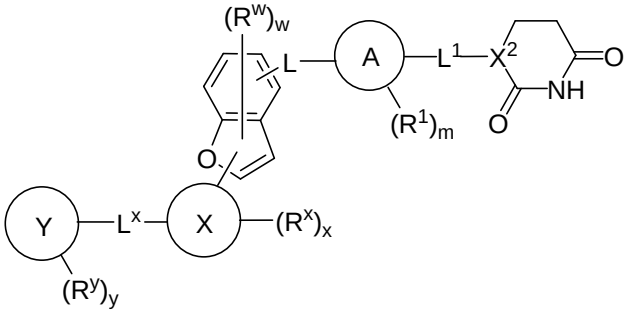
I-bb-VIIIa



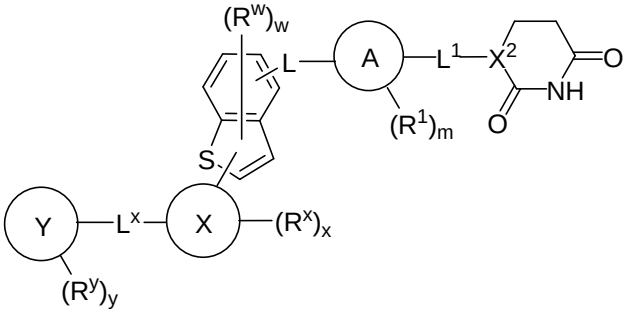
I-bb-IXa



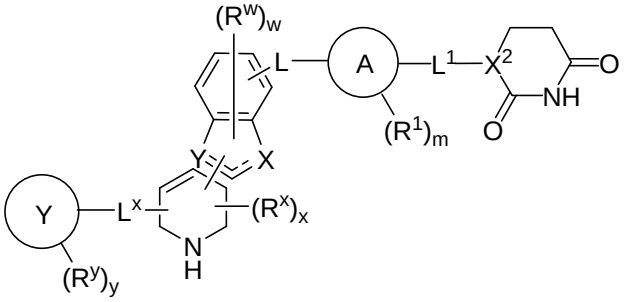
I-bb-Xa



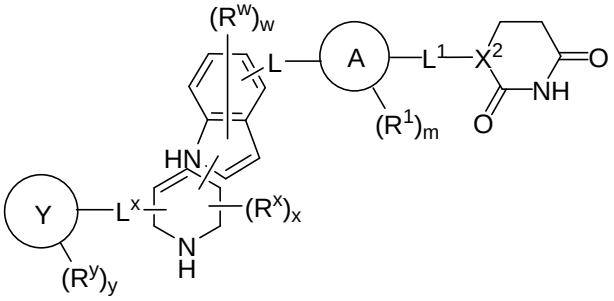
I-bb-XIa



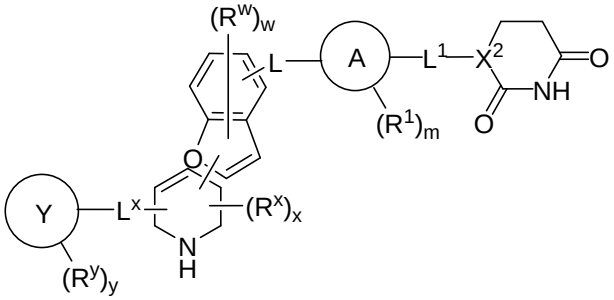
I-bb-XIIa



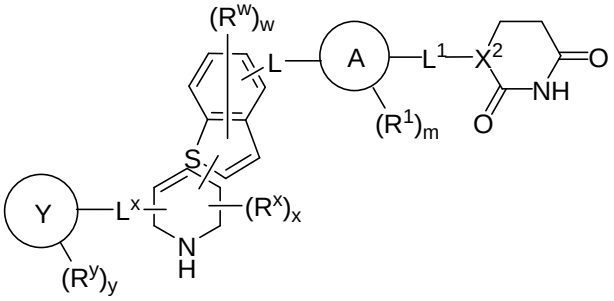
I-bb-XIIIa



I-bb-XIVa



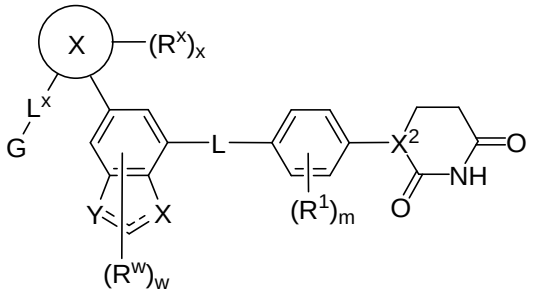
I-bb-XVa



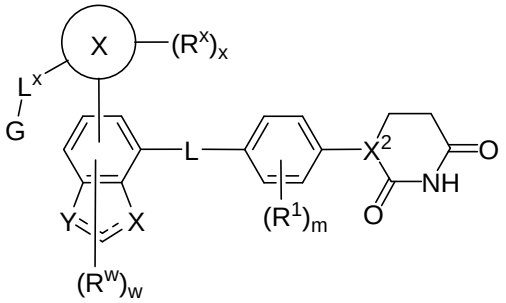
I-bb-XVIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

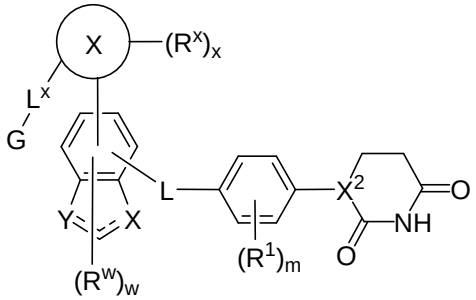
[00950] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



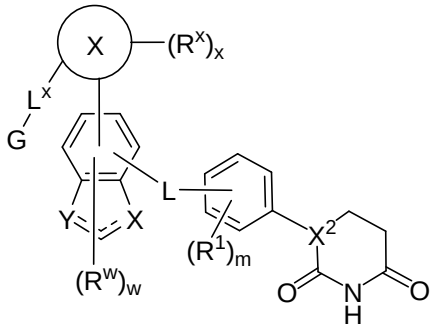
I-bb-1



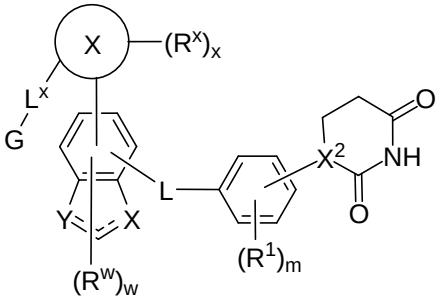
I-bb-1-i



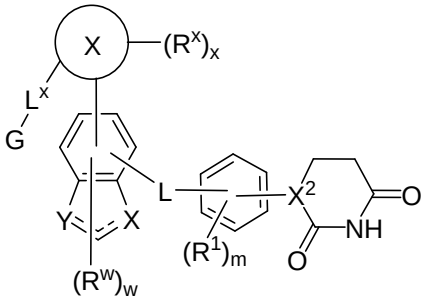
I-bb-1-ii



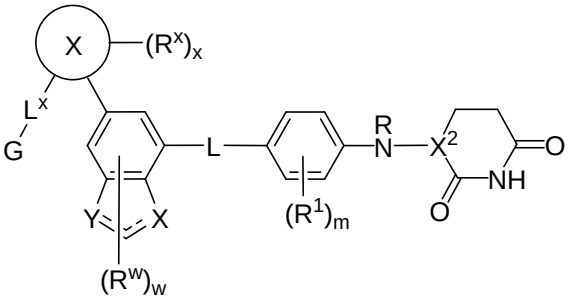
I-bb-1-iii



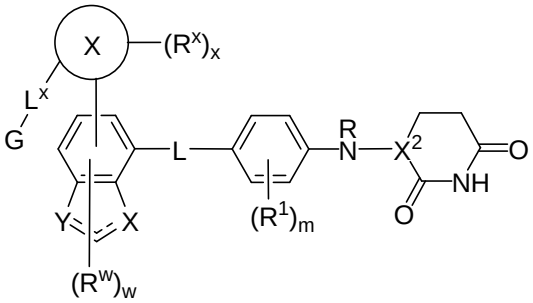
I-bb-1-iv



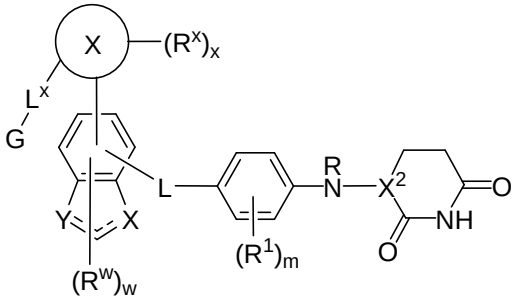
I-bb-1-v



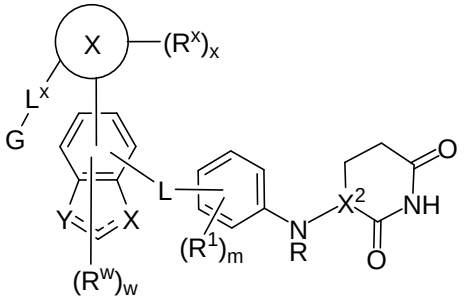
I-bb-2



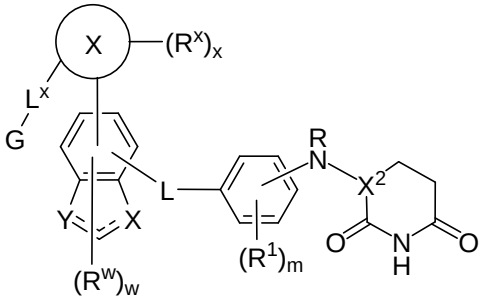
I-bb-2-i



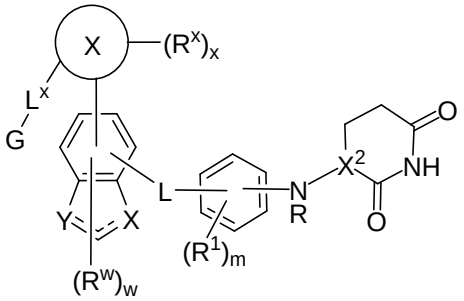
I-bb-2-ii



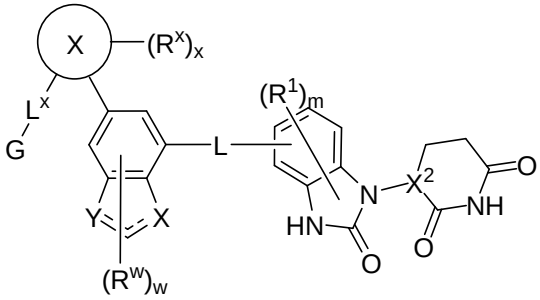
I-bb-2-iii



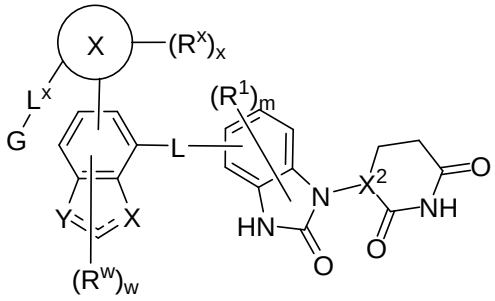
I-bb-2-iv



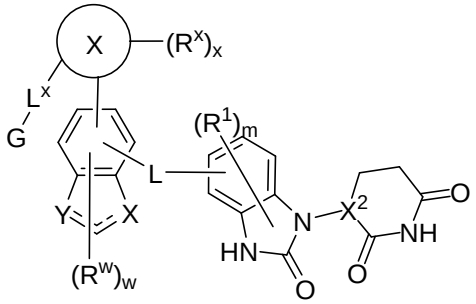
I-bb-2-v



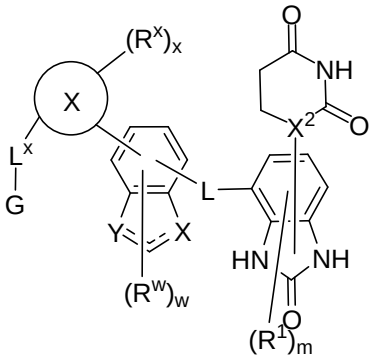
I-bb-3



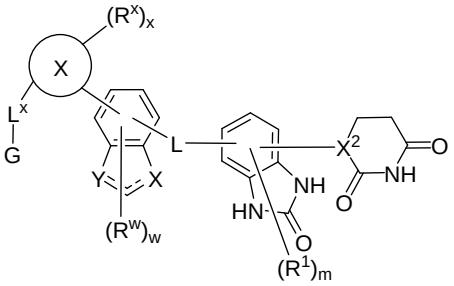
I-bb-3-i



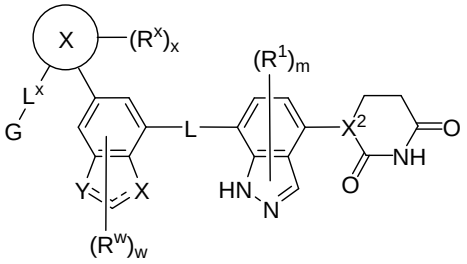
I-bb-3-ii



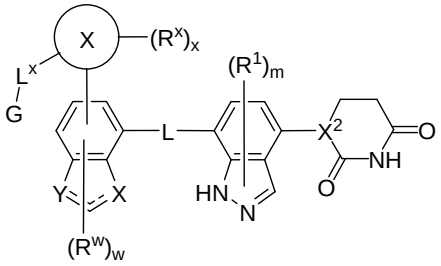
I-bb-3-iii



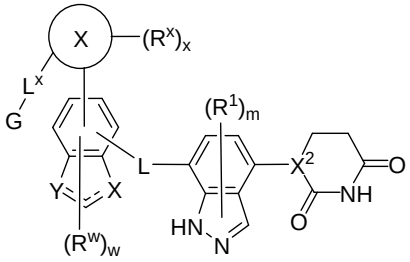
I-bb-3-iv



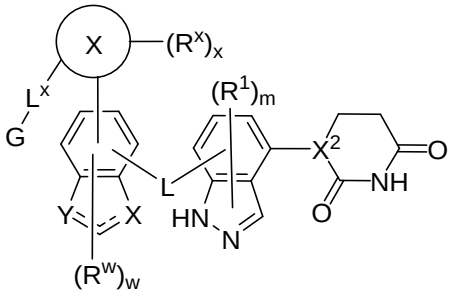
I-bb-4



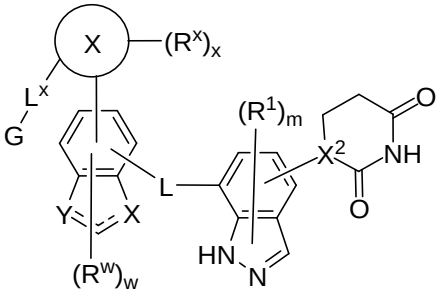
I-bb-4-i



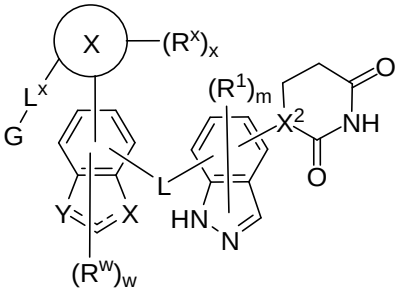
I-bb-4-ii



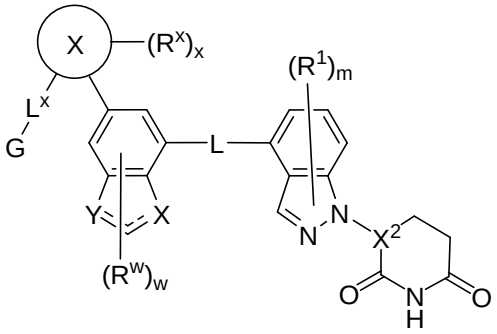
I-bb-4-iii



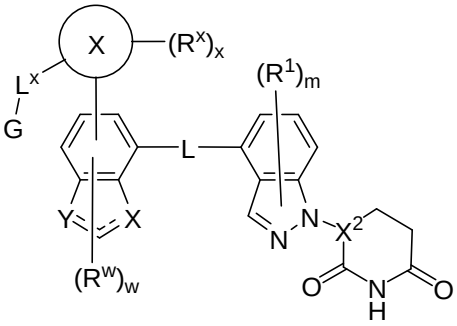
I-bb-4-iv



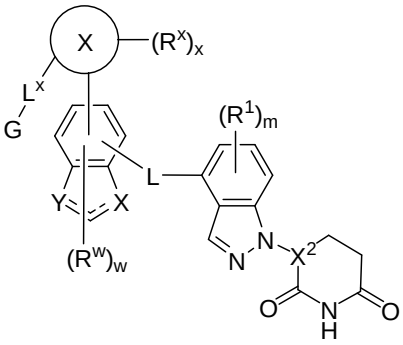
I-bb-4-v



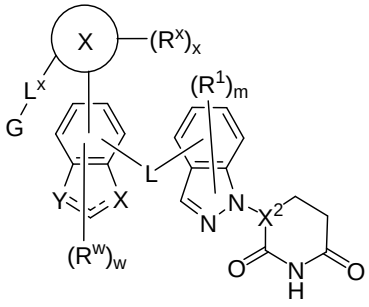
I-bb-5



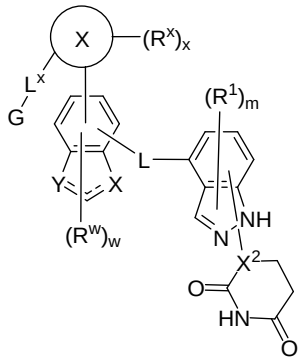
I-bb-5-i



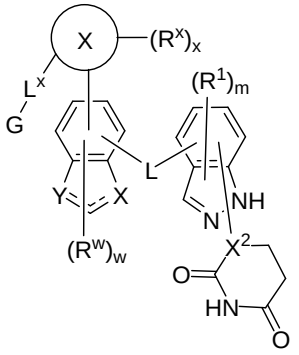
I-bb-5-ii



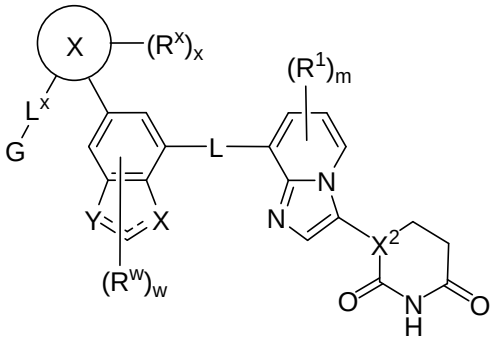
I-bb-5-iii



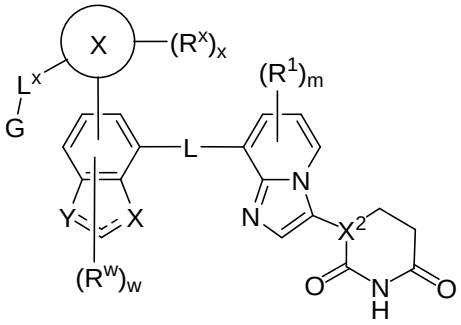
I-bb-5-iv



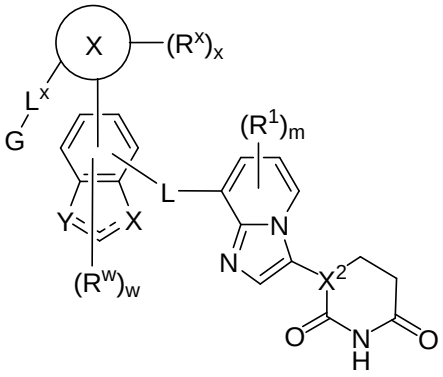
I-bb-5-v



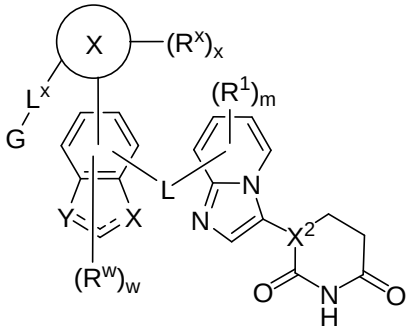
I-bb-6



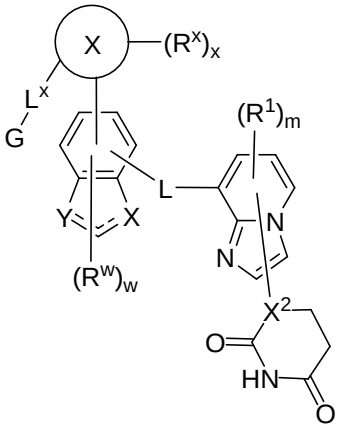
I-bb-6-i



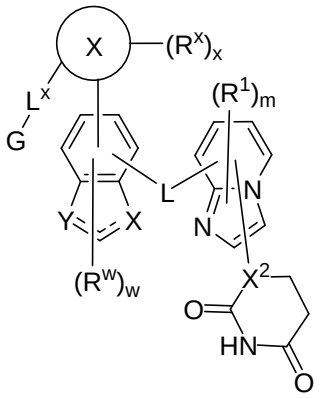
I-bb-6-ii



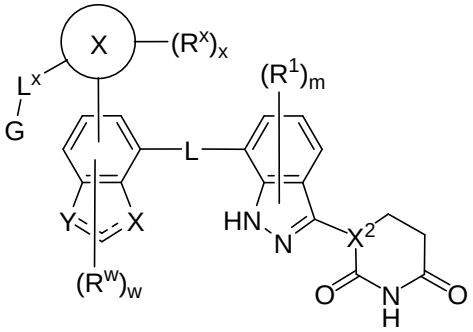
I-bb-6-iii



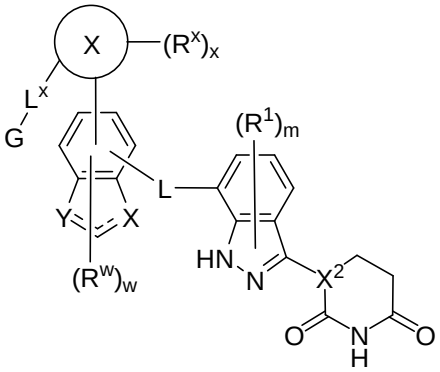
I-bb-6-iv



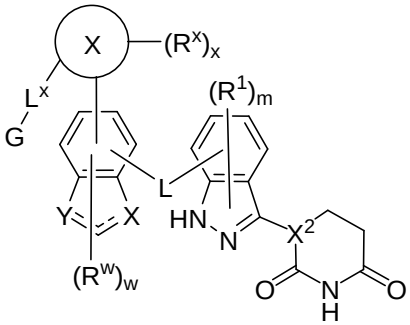
I-bb-6-v



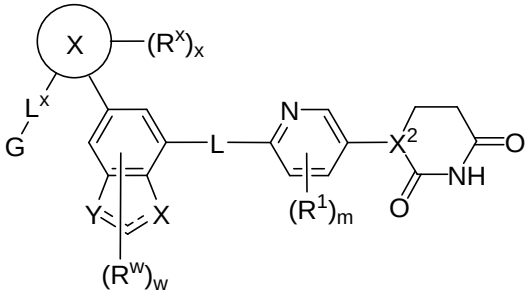
I-bb-7



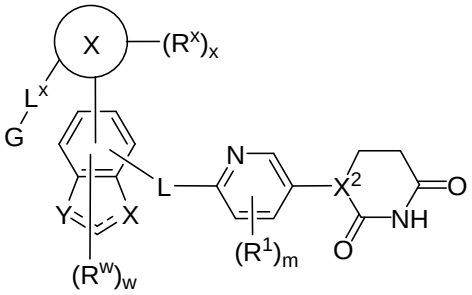
I-bb-7-ii



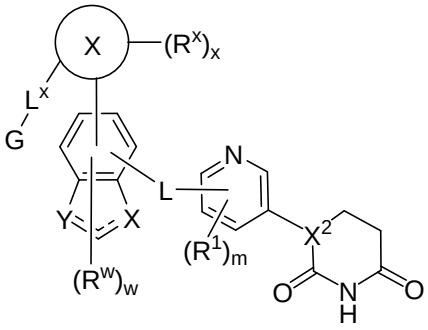
I-bb-7-iii



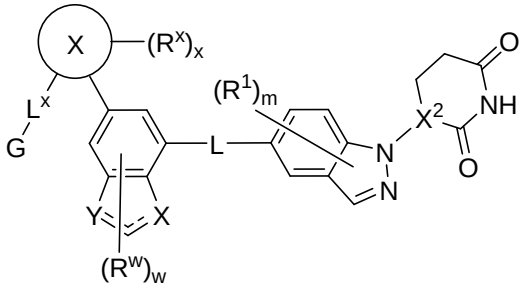
I-bb-8



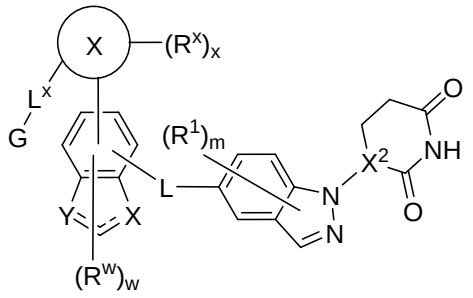
I-bb-8-ii



I-bb-8-iii



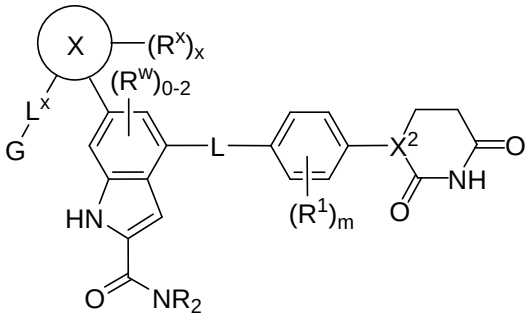
I-bb-9



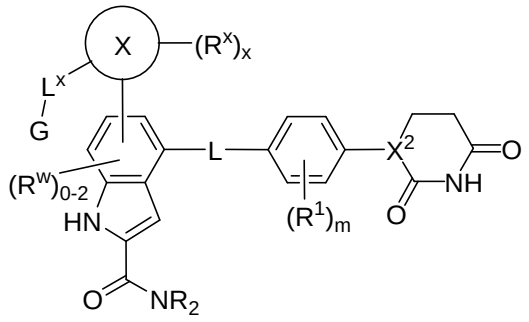
I-bb-9-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

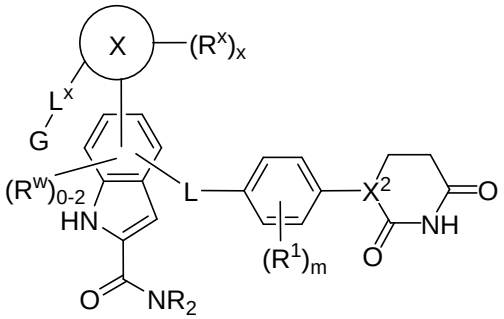
[00951] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



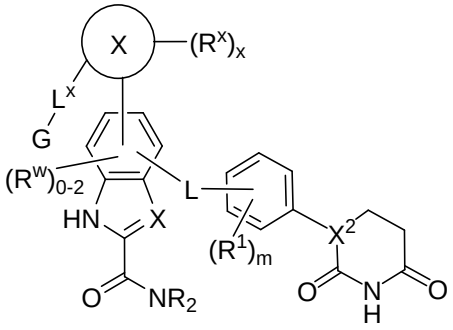
I-bb-1a



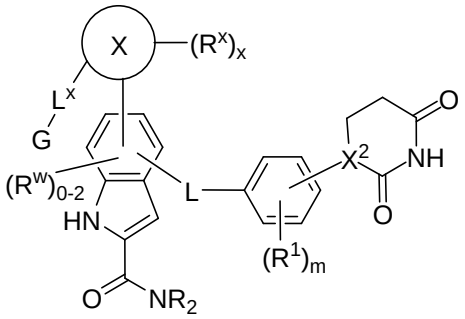
I-bb-1a-i



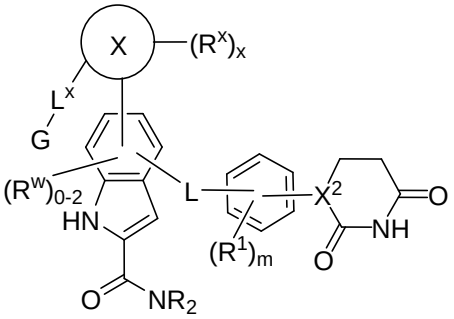
I-bb-1a-ii



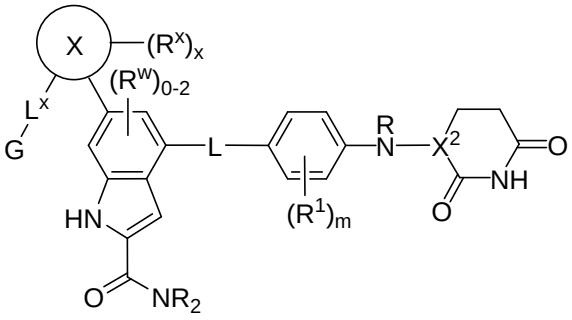
I-bb-1a-iii



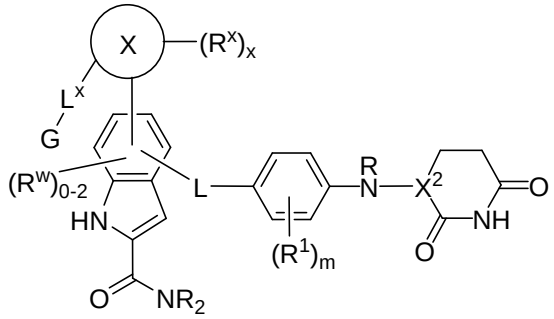
I-bb-1a-iv



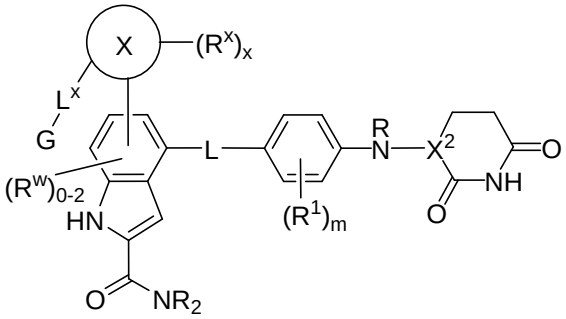
I-bb-1a-v



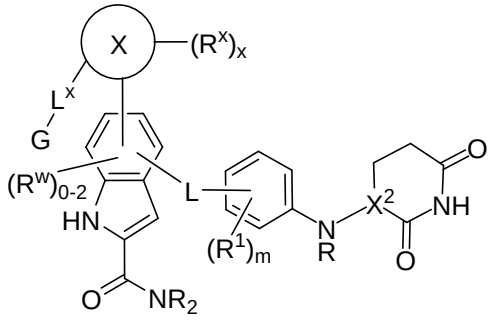
I-bb-2a



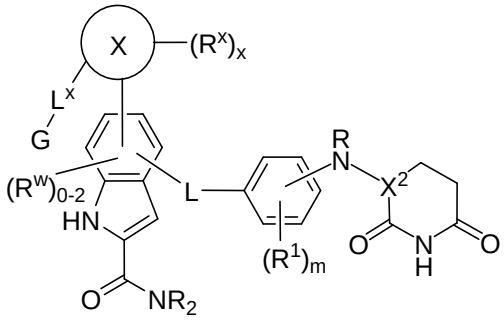
I-bb-2a-i



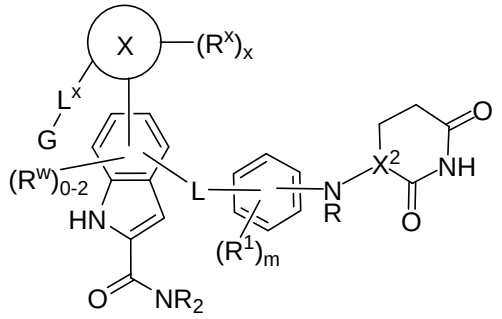
I-bb-2a-ii



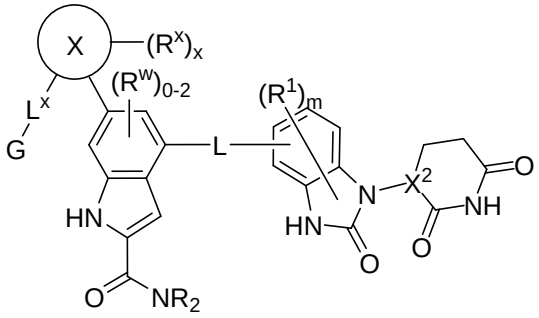
I-bb-2a-iii



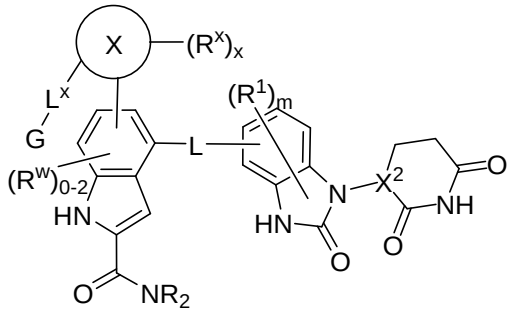
I-bb-2a-iv



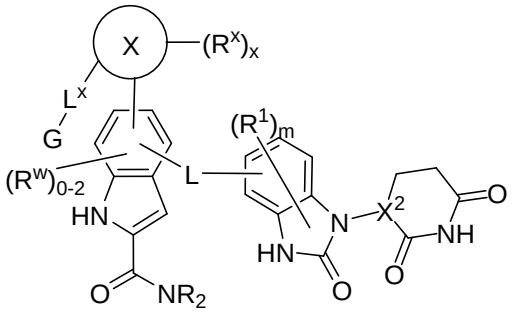
I-bb-2a-v



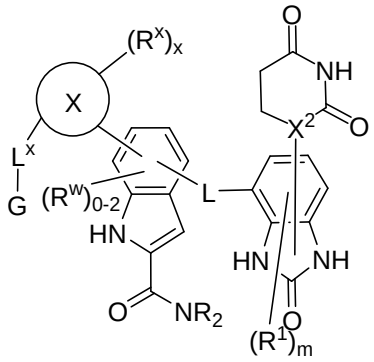
I-bb-3a



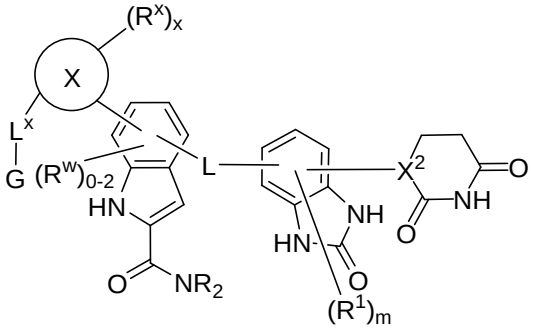
I-bb-3a-i



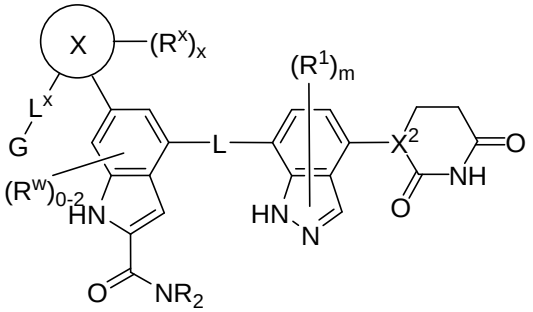
I-bb-3a-ii



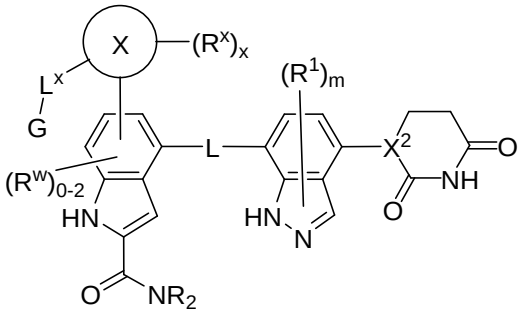
I-bb-3a-iii



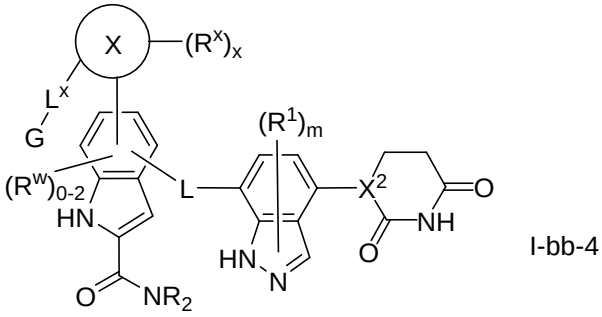
I-bb-3a-iv



I-bb-4a

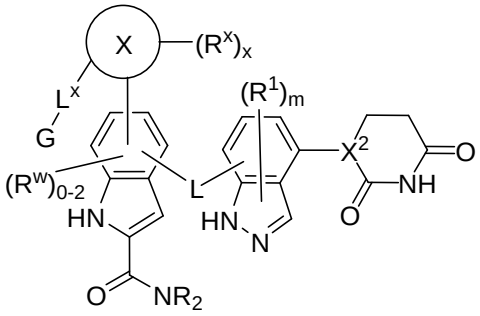


I-bb-4a-i

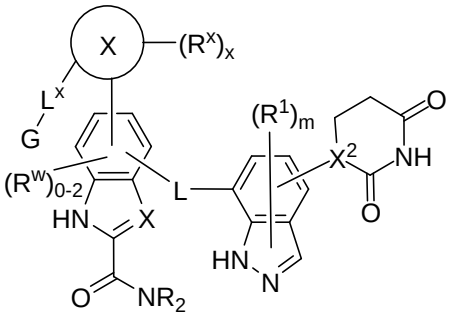


I-bb-4

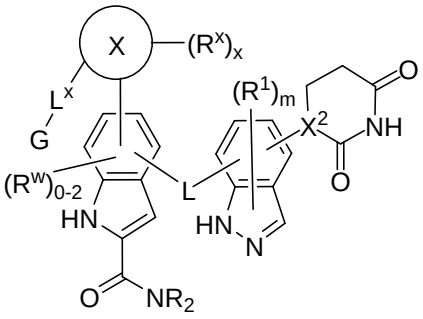
I-bb-4a-ii



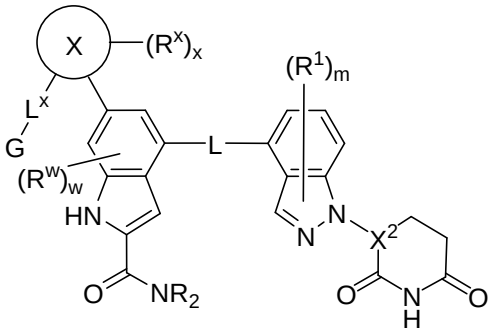
I-bb-4a-iii



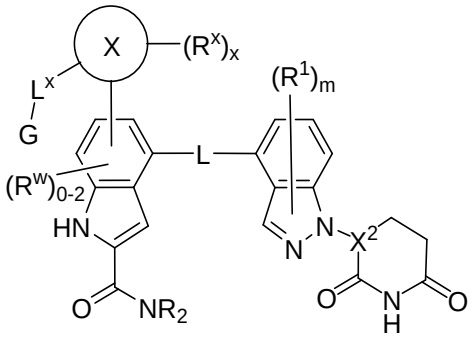
I-bb-4a-iv



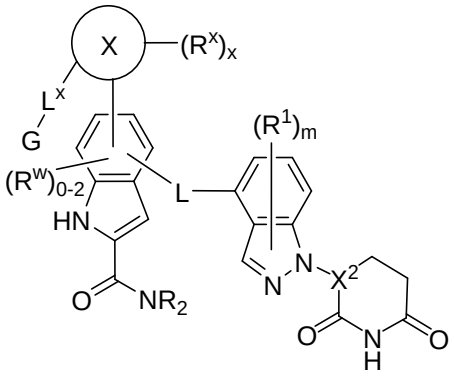
I-bb-4-v



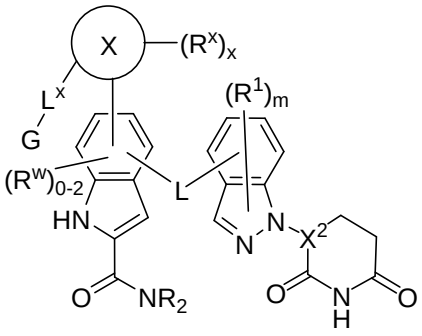
I-bb-5a



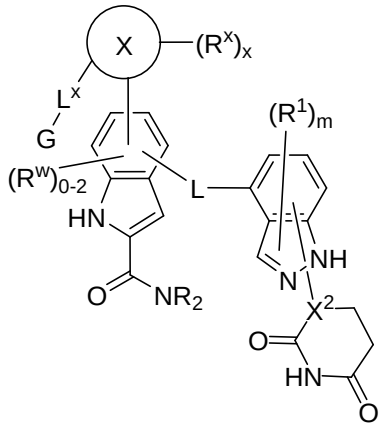
I-bb-5a-i



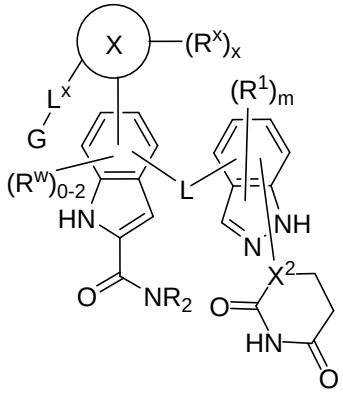
I-bb-5a-ii



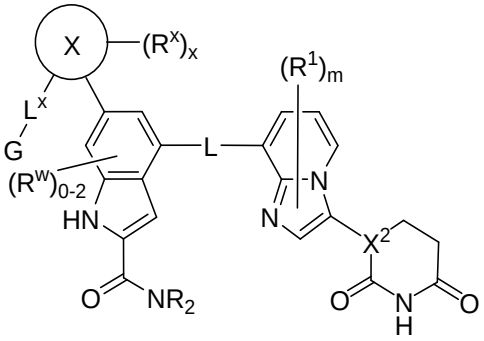
I-bb-5a-iii



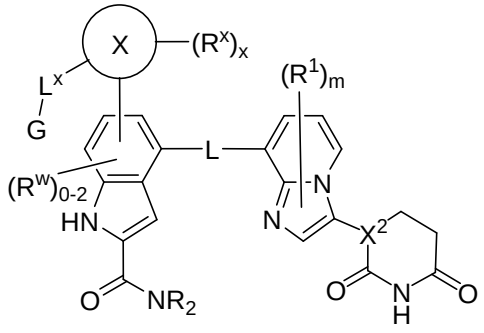
I-bb-5a-iv



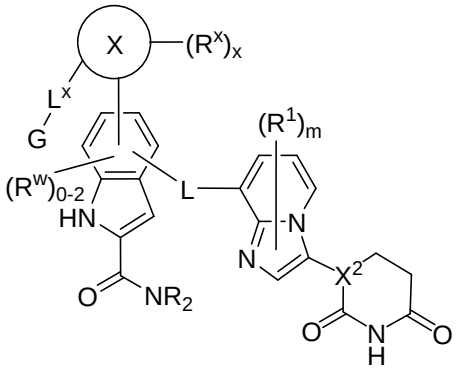
I-bb-5a-v



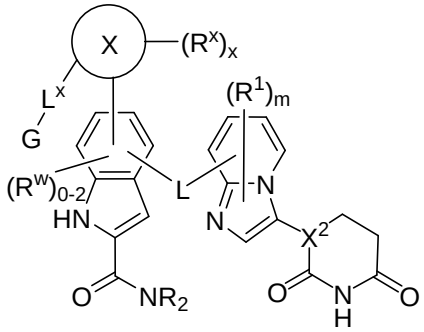
I-bb-6a



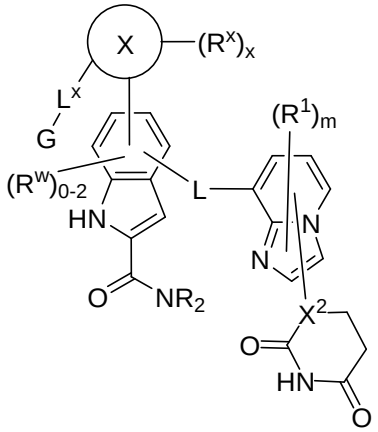
I-bb-6a-i



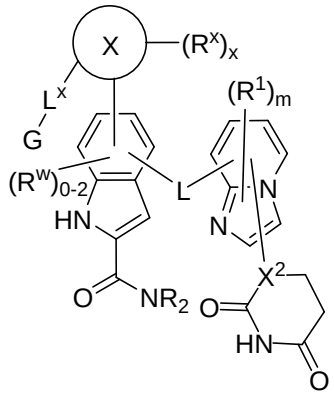
I-bb-6a-ii



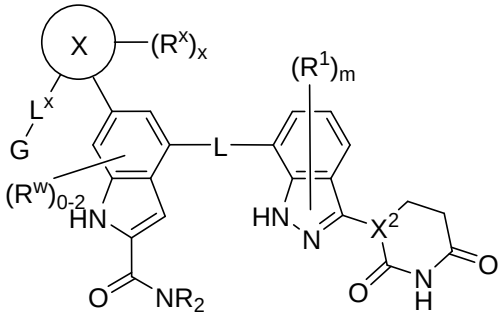
I-bb-6a-iii



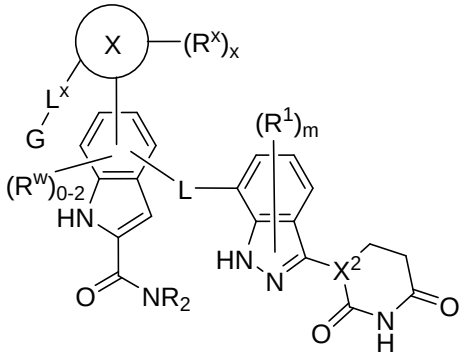
I-bb-6a-iv



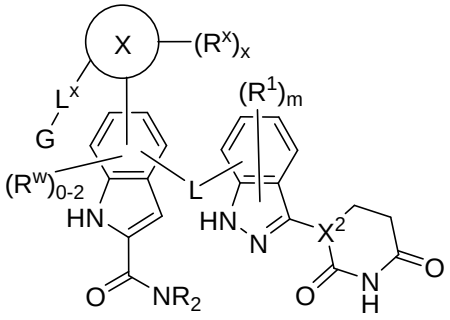
I-bb-6a-v



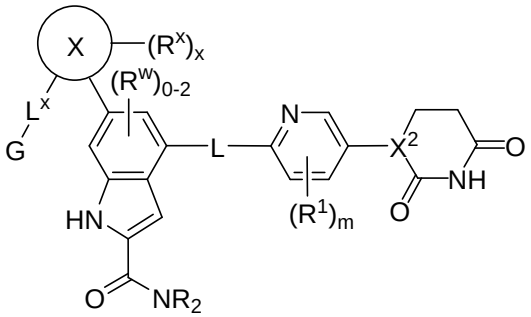
I-bb-7a



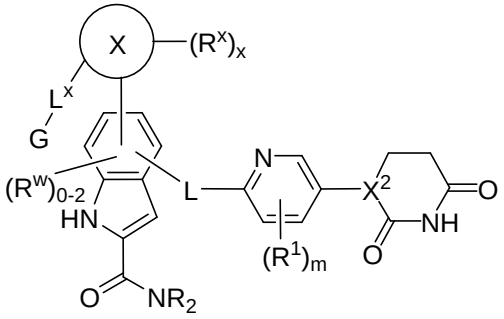
I-bb-7a-ii



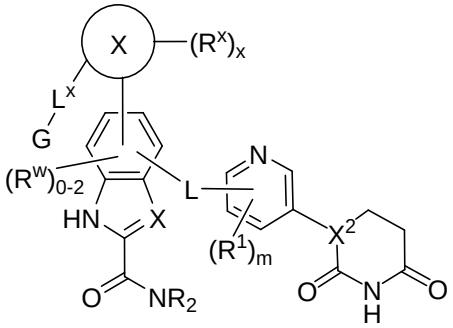
I-bb-7a-iii



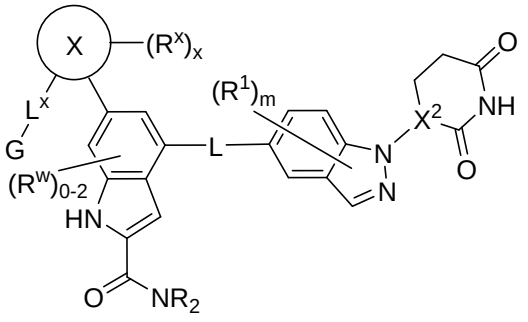
I-bb-8a



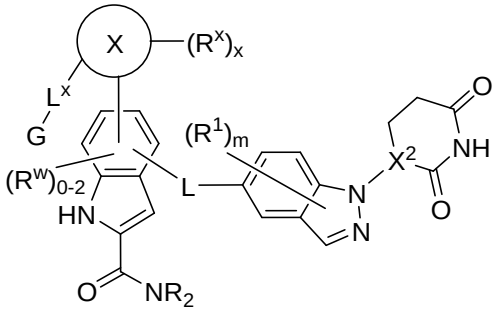
I-bb-8a-ii



I-bb-8a-iii



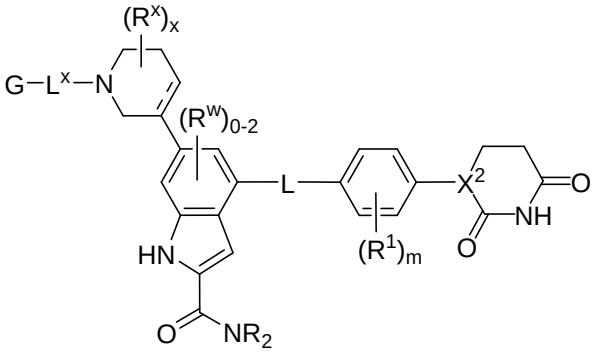
I-bb-9a



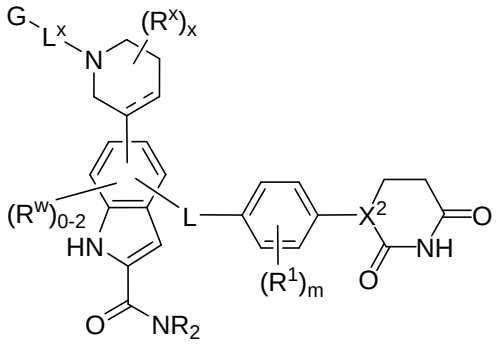
I-bb-9a-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

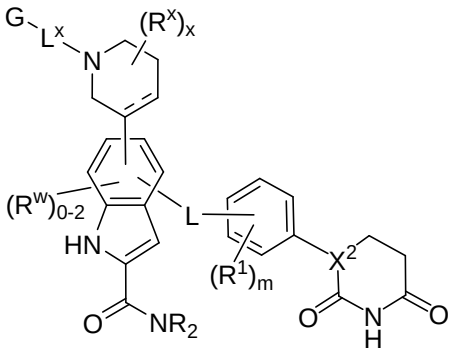
[00952] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



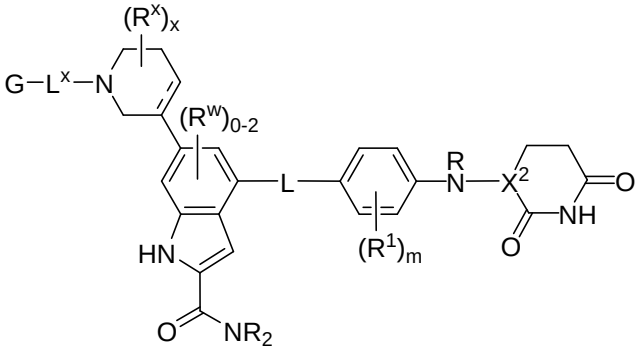
I-bb-1b



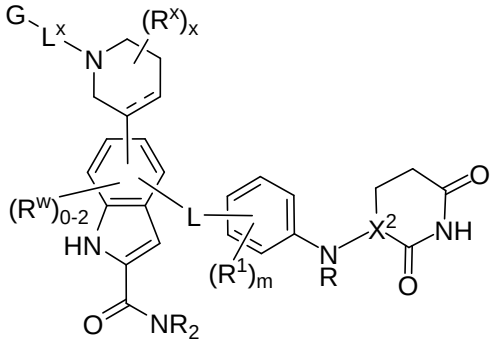
I-bb-1b-ii



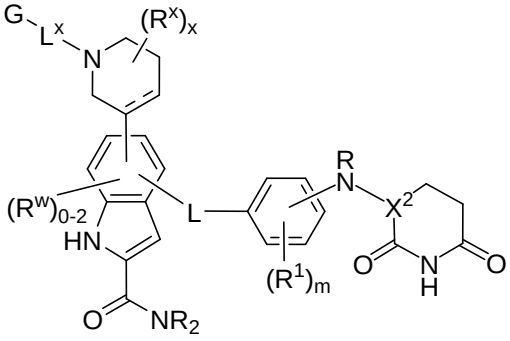
I-bb-1b-iii



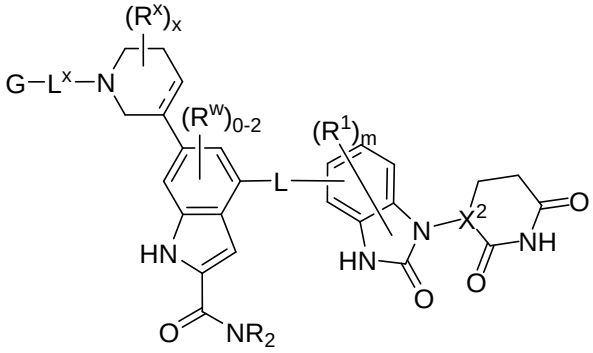
I-bb-2b



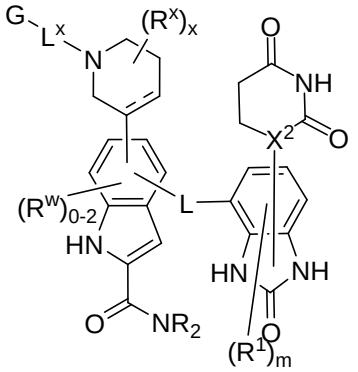
I-bb-2b-ii



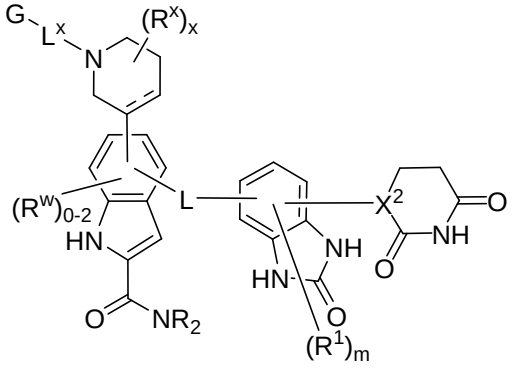
I-bb-2b-iii



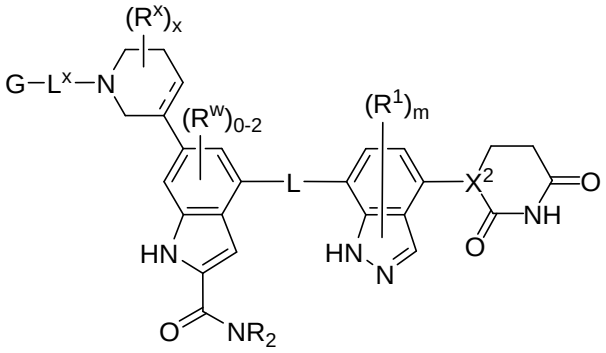
I-bb-3b



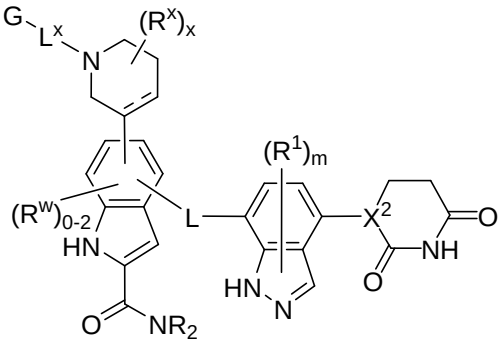
I-bb-3b-ii



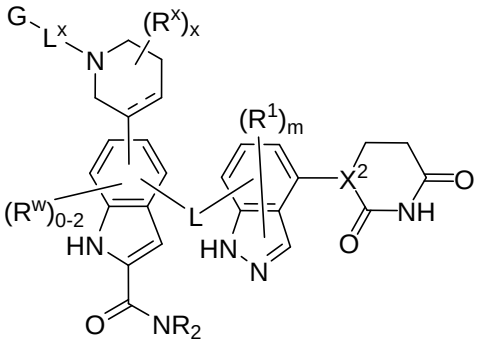
I-bb-3b-iii



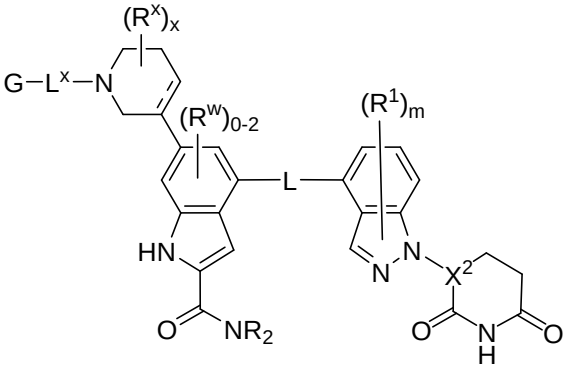
I-bb-4b



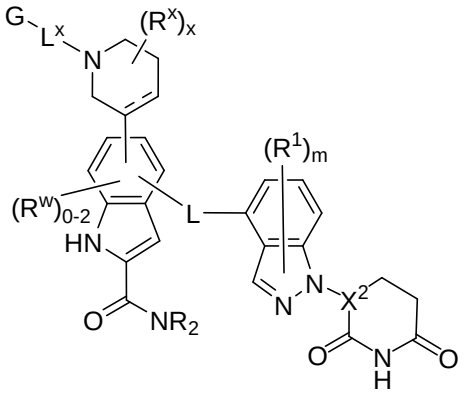
I-bb-4b-ii



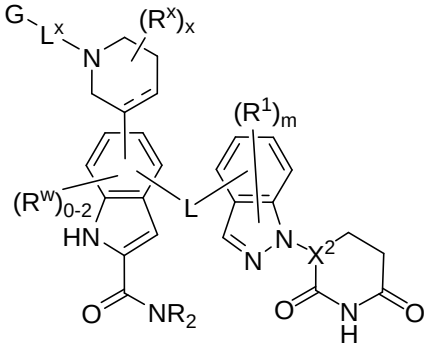
I-bb-4b-iii



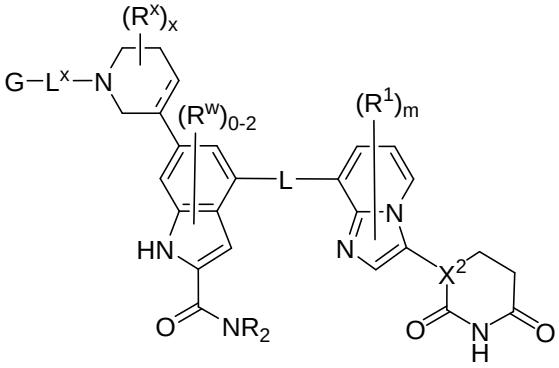
I-bb-5b



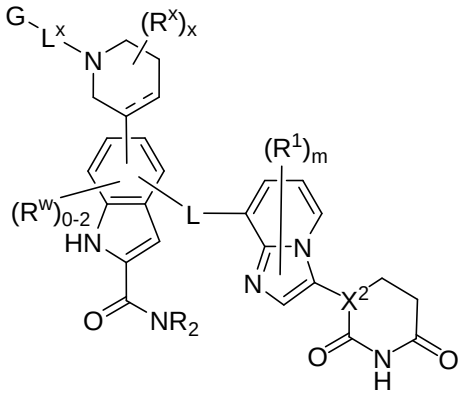
I-bb-5b-ii



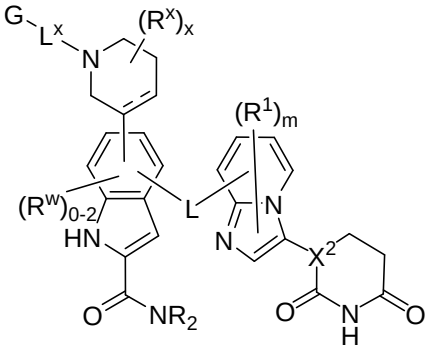
I-bb-5b-iii



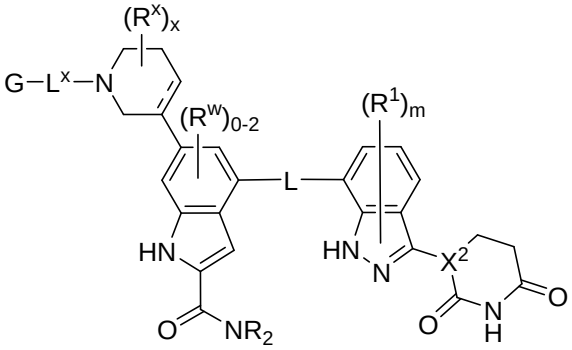
I-bb-6b



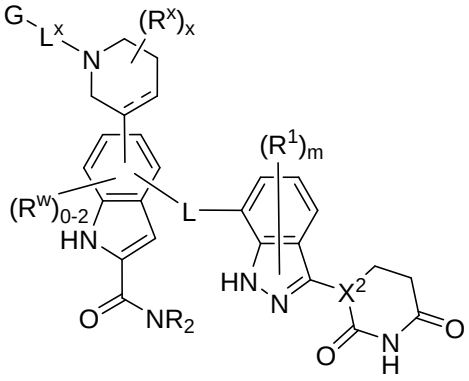
I-bb-6b-ii



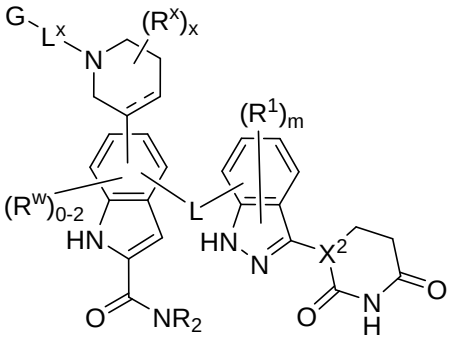
I-bb-6b-iii



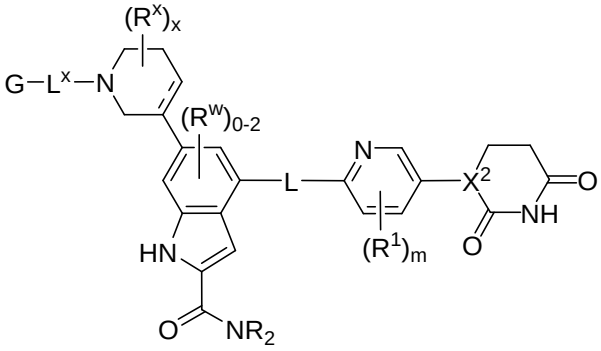
I-bb-7b



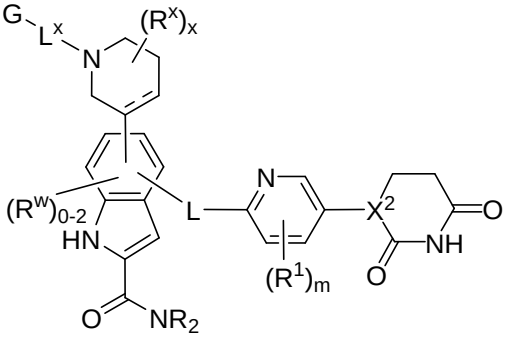
I-bb-7b-ii



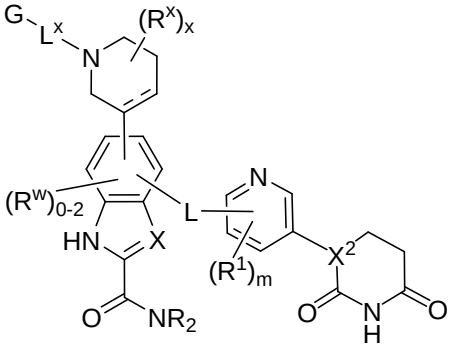
I-bb-7b-iii



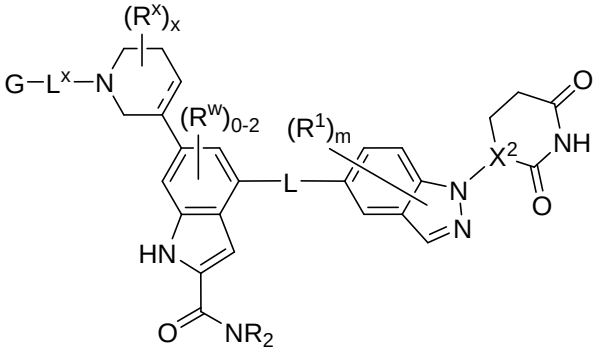
I-bb-8b



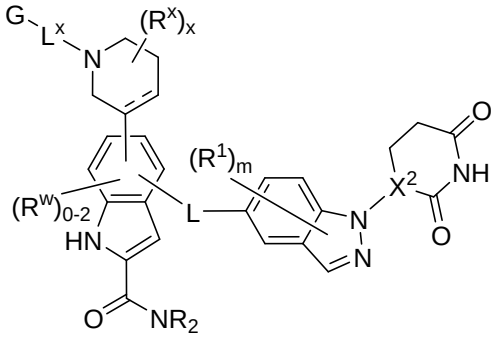
I-bb-8b-ii



I-bb-8b-iii



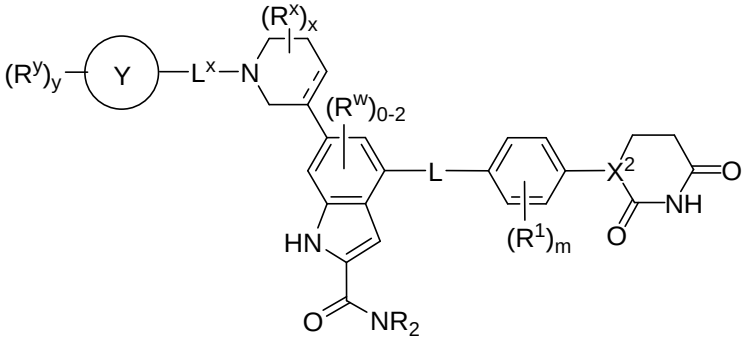
I-bb-9b



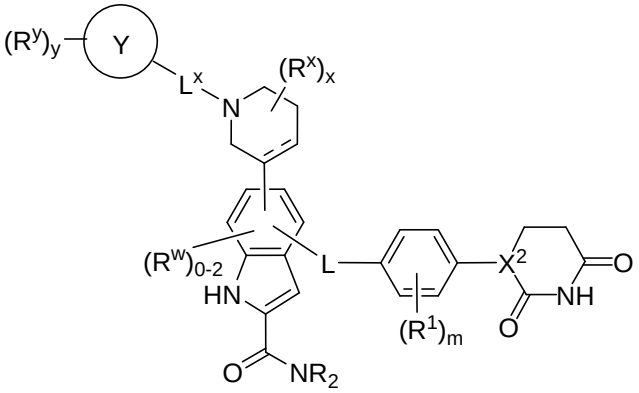
I-bb-9b-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación, y en el que ⎓ representa un enlace simple o doble.

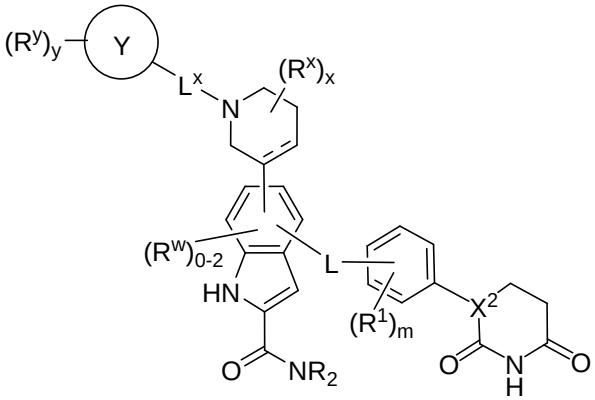
[00953] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



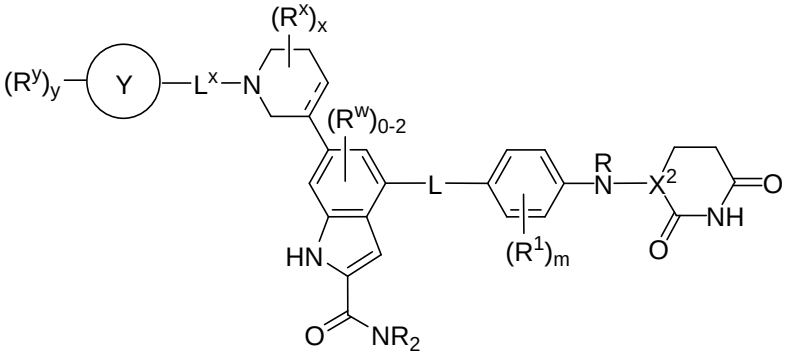
I-bb-1c



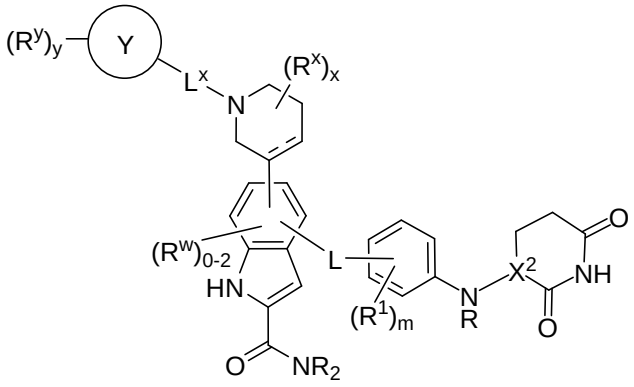
I-bb-1c-ii



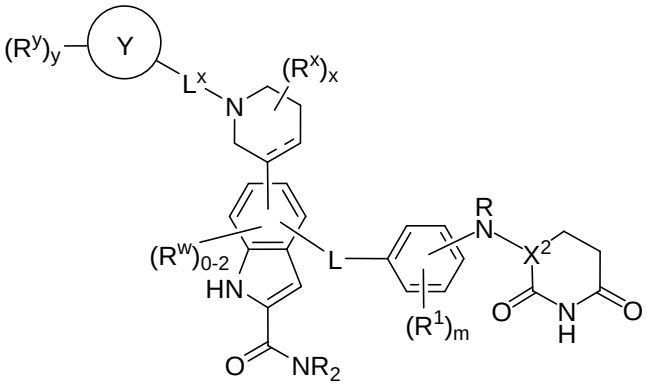
I-bb-1c-iii



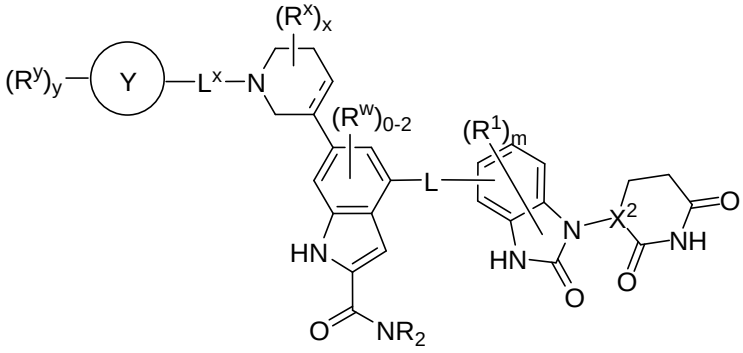
I-bb-2c



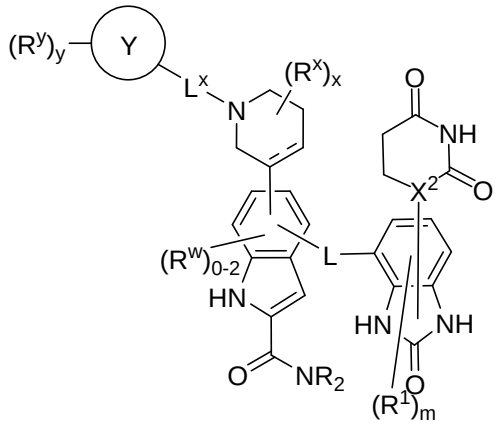
I-bb-2c-ii



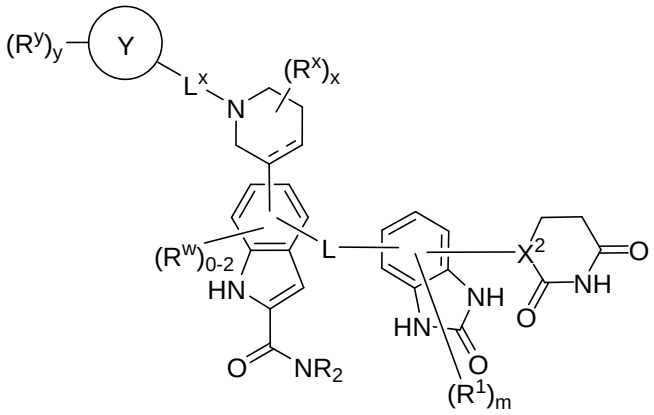
I-bb-2c-iii



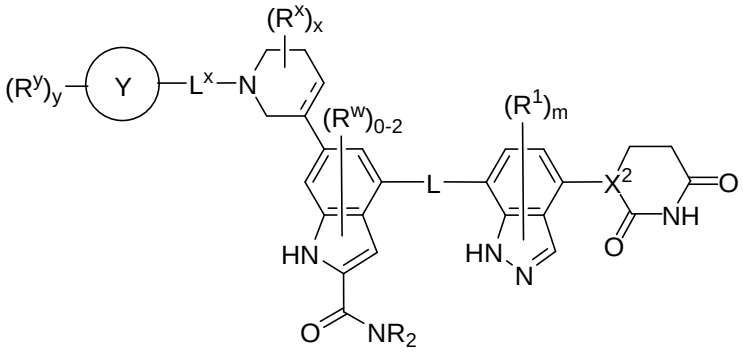
I-bb-3c



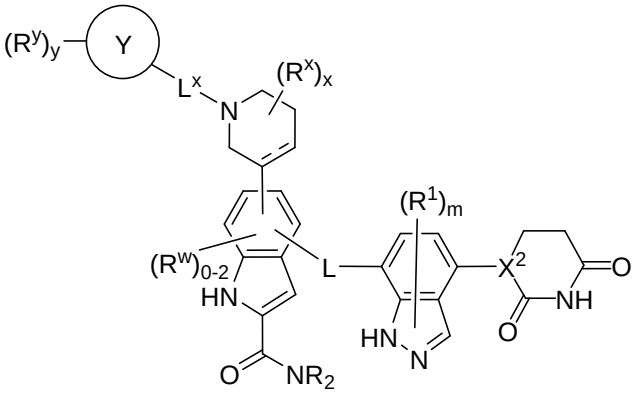
I-bb-3c-ii



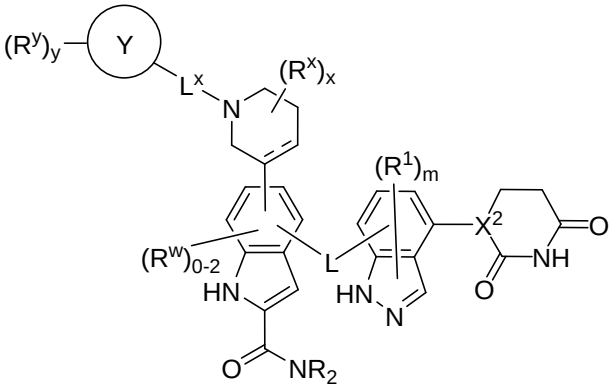
I-bb-3c-iii



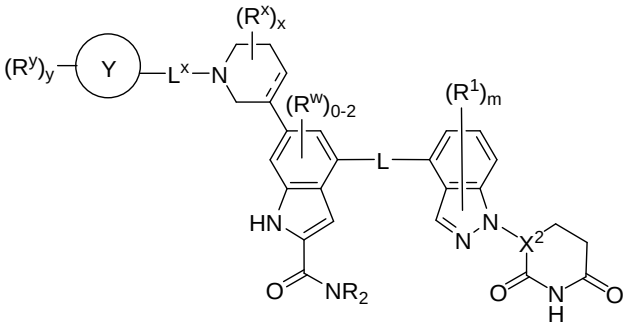
I-bb-4c



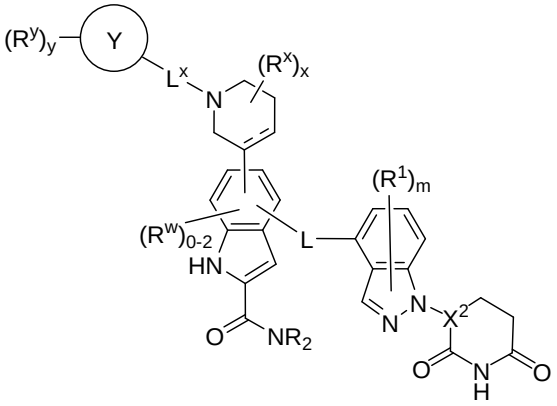
I-bb-4c-ii



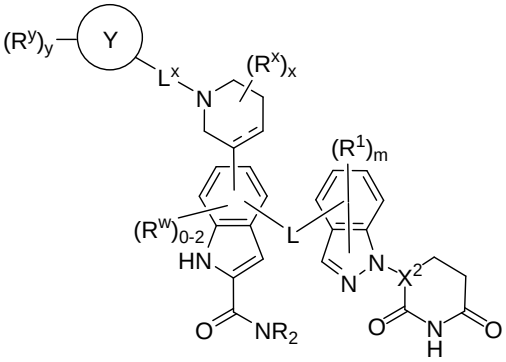
I-bb-4c-iii



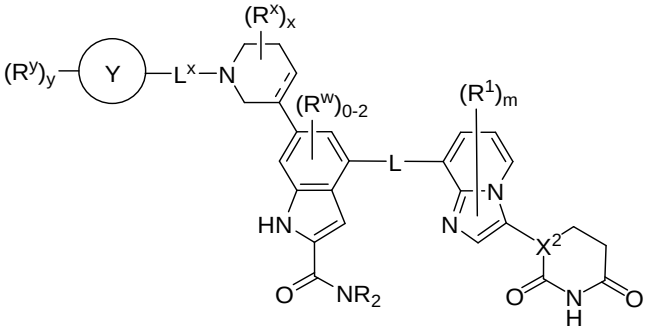
I-bb-5c



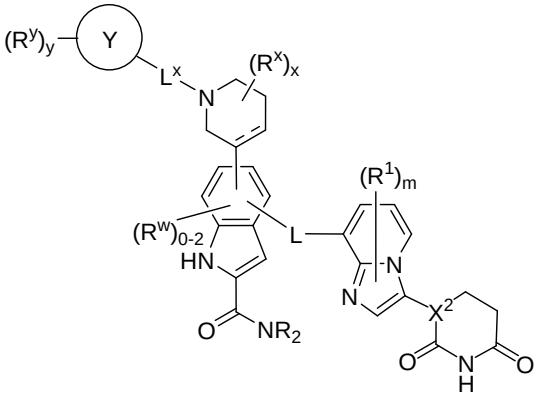
I-bb-5c-ii



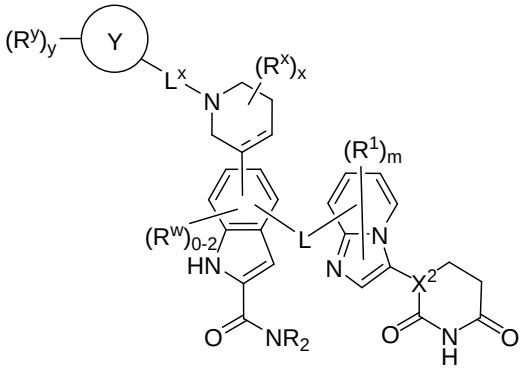
I-bb-5c-iii



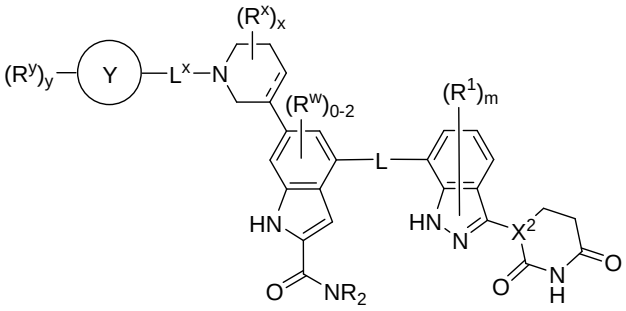
I-bb-6c



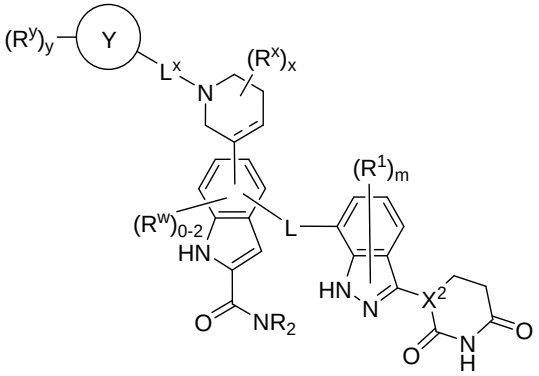
I-bb-6c-ii



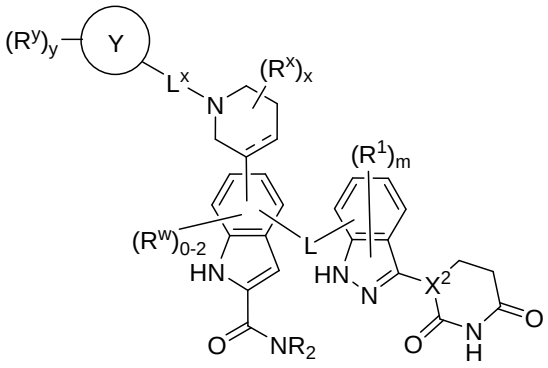
I-bb-6c-iii



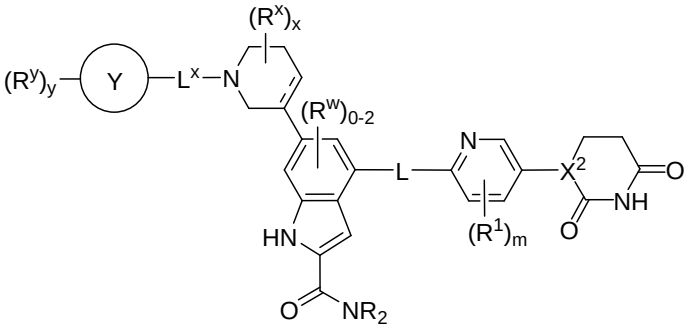
I-bb-7c



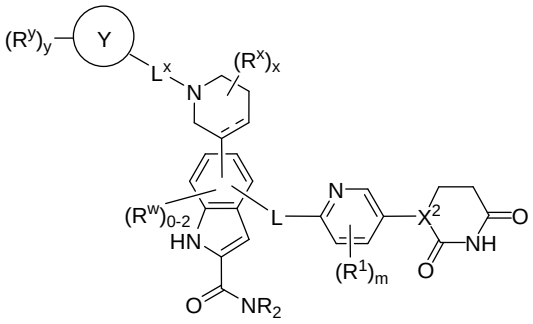
I-bb-7c-ii



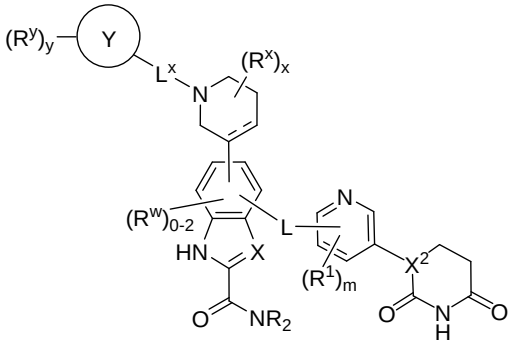
I-bb-7c-iii



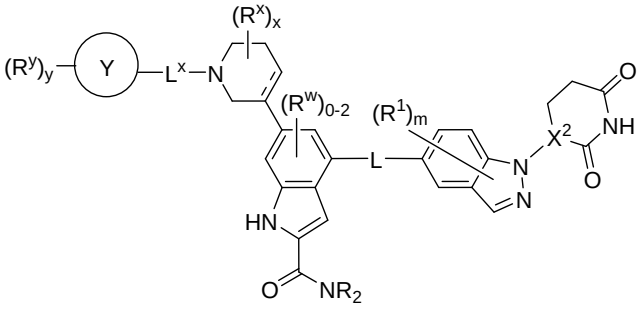
I-bb-8c



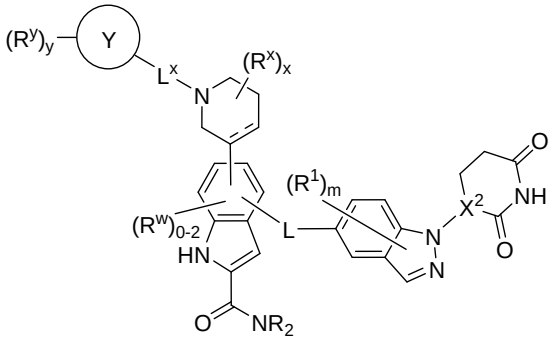
I-bb-8c-ii



I-bb-8c-iii



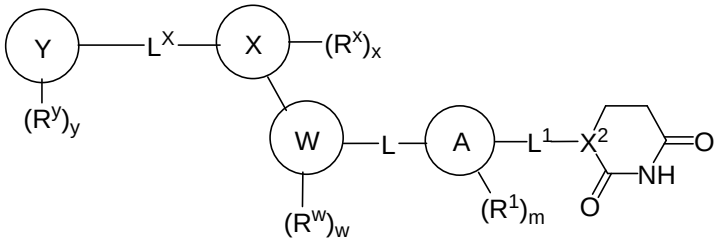
I-bb-9c



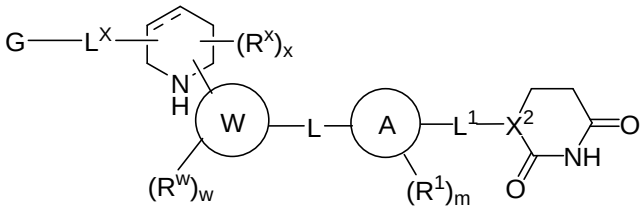
I-bb-9c-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

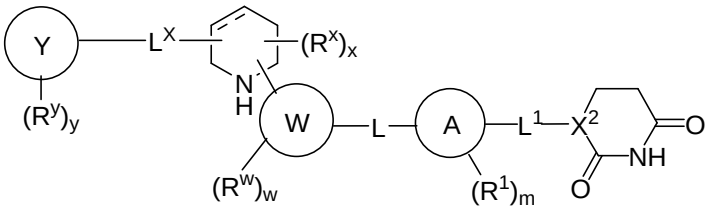
[00954] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **I-bb** como un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



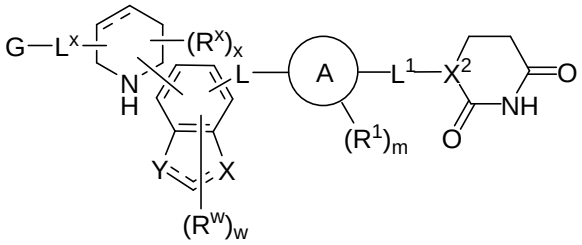
I-bb-A



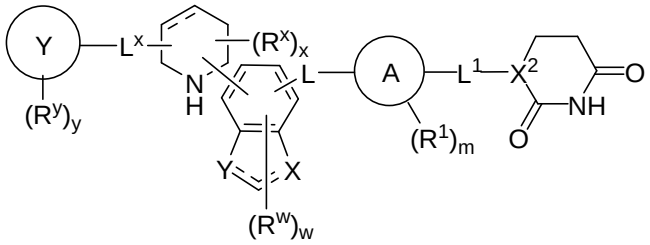
I-bb-B



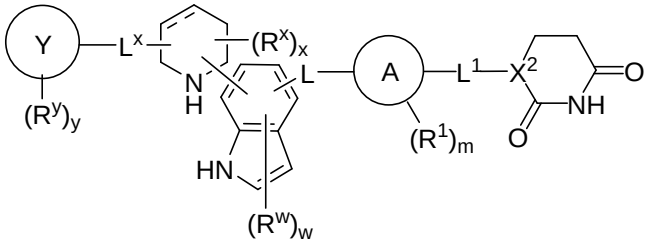
I-bb-C



I-bb-D



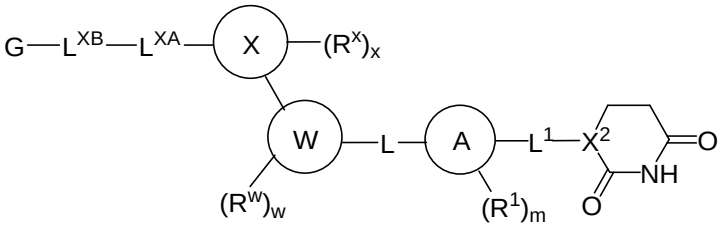
I-bb-E



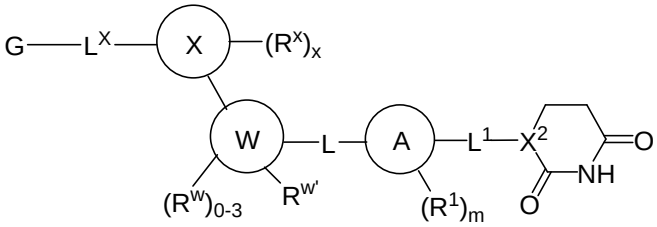
I-bb-F

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación;

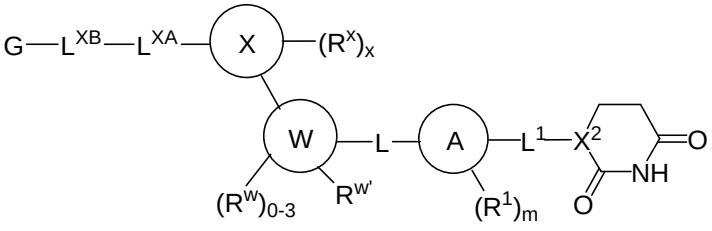
[00955] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1



I-cc-2



I-cc-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada Anillo W, Anillo X, R^w, R^x, w, x, G, L, L^x, Anillo A, R^1, m, L^1, L^{XA}, L^{XB}, y X^2 es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación, y en el que:

$R^{w'}$ es R^w, en el que R^w se define anteriormente y se describe en el presente documento.

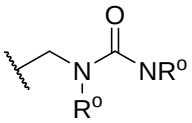
[00956] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -C(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00957] En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es $-S(O)_2NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)(NR)R. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^w es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R^w es $-OC(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-P(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-P(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-OP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es En algunas realizaciones, R^w es -NRC(O)R. En algunas realizaciones, R^w es $-NRC(O)N(R)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NP(O)R_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRP(O)(OR)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRP(O)(OR)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRP(O)(NR_2)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRS(O)_2R$.

[00958] En algunas realizaciones, R^w -C(O)OR. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-C(O)NR_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

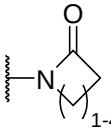
[00959] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR, en el que R de $R^{w'}$ es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR, en el que R de $R^{w'}$ es alifático C1-6, opcionalmente sustituido con -CN.

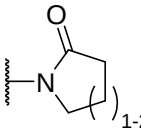
[00960] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es alifático C1-6 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es alifático C1-6 opcionalmente sustituido con $-NR°(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es

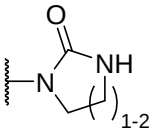


. En algunas realizaciones de este tipo, R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático . En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con -OR°, en el que R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$.

[00961] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00962] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un opcionalmente sustituido 

. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un opcionalmente sustituido 

. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un opcionalmente sustituido 

.

[00963] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones $R^{w'}$ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un imidazolilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es furanilo, opcionalmente sustituido con $-C(O)N(R°)_2$.

[00964] En algunas realizaciones $R^{w'}$ es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones $R^{w'}$ es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente

sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un piridinonilo, pirazinonilo o pirimidinoilo opcionalmente sustituido.

[00965] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NHR, en el que R es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NHR, en el que R es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00966] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NHR$, en el que R es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NHR$, en el que R es un fenilo opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00967] En realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2(NH)R$. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2(NH)R$, en el que R es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2(NH)R$, en el que R es un fenilo opcionalmente sustituido, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00968] En algunas realizaciones, R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$,-C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$,-C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, o $-NRS(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, o $-NRC(O)N(R)_2$. En algunas realizaciones R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)(NR)R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, o -C(O)NROR. En algunas realizaciones, R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, o $-C(O)NR_2$.

[00969] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que

R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00970] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(S)R. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que R de Rw' es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^w es -C(O)R, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)R, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00971] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)OR, en el que R es de R^w es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)OR, en el que R es de R^w es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)OR, en el que R es de R^w es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)OR, en el que R es de R^w es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00972] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00973] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(NR)R. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tenga 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es C(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00974] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR, en el que R es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR, en el que R es un alifático C_{1-6}. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NHR, en el que R es metilo, etilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que los dos grupos R de $R^{w'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente o espirocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que los dos grupos R de $R^{w'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que los dos grupos R de $R^{w'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0 heteroátomos, además del átomo o átomos adyacentes a los que están acoplados. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NR_2, en el que los dos grupos R de $R^{w'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un aziridinilo, azetidinilo, diazetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[00975] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NROR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NROR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NROR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -C(O)NROR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00976] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)R, en el que R de $R^{w'}$ es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)R, en el que R es de R^{w} es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)R, en el que R es de R^{w} es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)R, en el que R es de R^{w} es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00977] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)NR_2, en el que cada R de R^{w} es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -OC(O)NR_2, en el que cada R de R^{w} es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas

realizaciones, $R^{w'}$ es $-OC(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-OC(O)NR_2$, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00978] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)OR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)OR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)OR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)OR, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00979] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un $C_{1–6}$ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -NRC(O)R, en el que cada R de R^w es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00980] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRC(O)N(R)_2$, donde cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRC(O)N(R)_2$, donde cada R es de R^w es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRC(O)N(R)_2$, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRC(O)N(R)_2$, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00981] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRS(O)_2R$, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente

hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRS(O)_2R$, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRS(O)_2R$, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-NRS(O)_2R$, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00982] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)R, en el que R es de $R^{w'}$ es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)R, en el que R es de $R^{w'}$ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ is -S(O)R, en el que R es de $R^{w'}$ es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)R, en el que R es de $R^{w'}$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

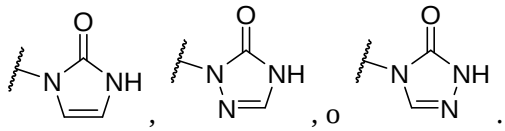
[00983] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2R$, en el que R es de $R^{w'}$ es opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones,$R^{w'}$ es $-S(O)_2R$, en el que R es de $R^{w'}$ es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2R$, en el que R es de $R^{w'}$ es un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2R$, en el que R es de $R^{w'}$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00984] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)(NR)R, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno u opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es -S(O)(NR)R, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

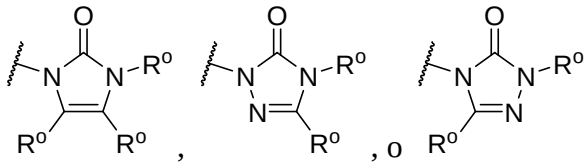
[00985] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas

realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R es de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NR_2$, en el que cada R de $R^{w'}$ es independientemente hidrógeno o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

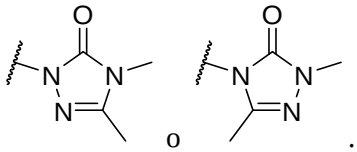
[00986] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y está sustituido con =O. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y está sustituido con =O. En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es opcionalmente sustituido:



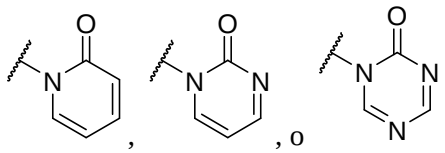
[00987] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es:



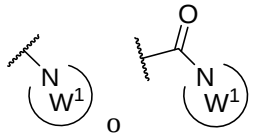
[00988] En algunas realizaciones de este tipo, R° es hidrógeno o C_{1-6} alifático . En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es:



[00989] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es un opcionalmente sustituido:

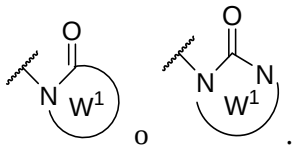


[00990] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es:

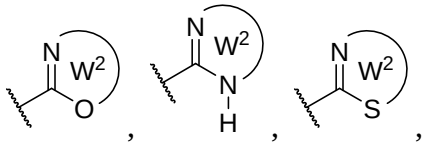


en el que el Anillo W^1 es como se define anteriormente y se describe en el presente documento. .

[00991] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es:

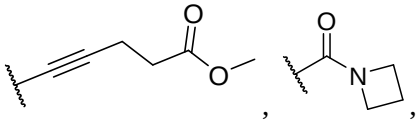


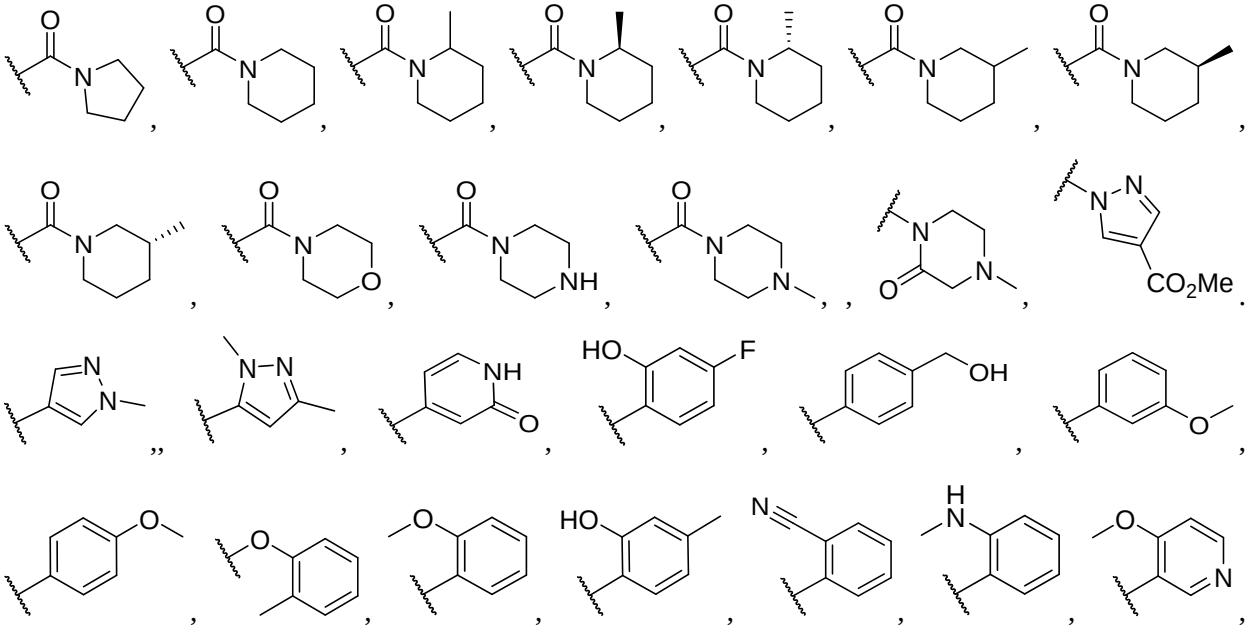
[00992] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es:

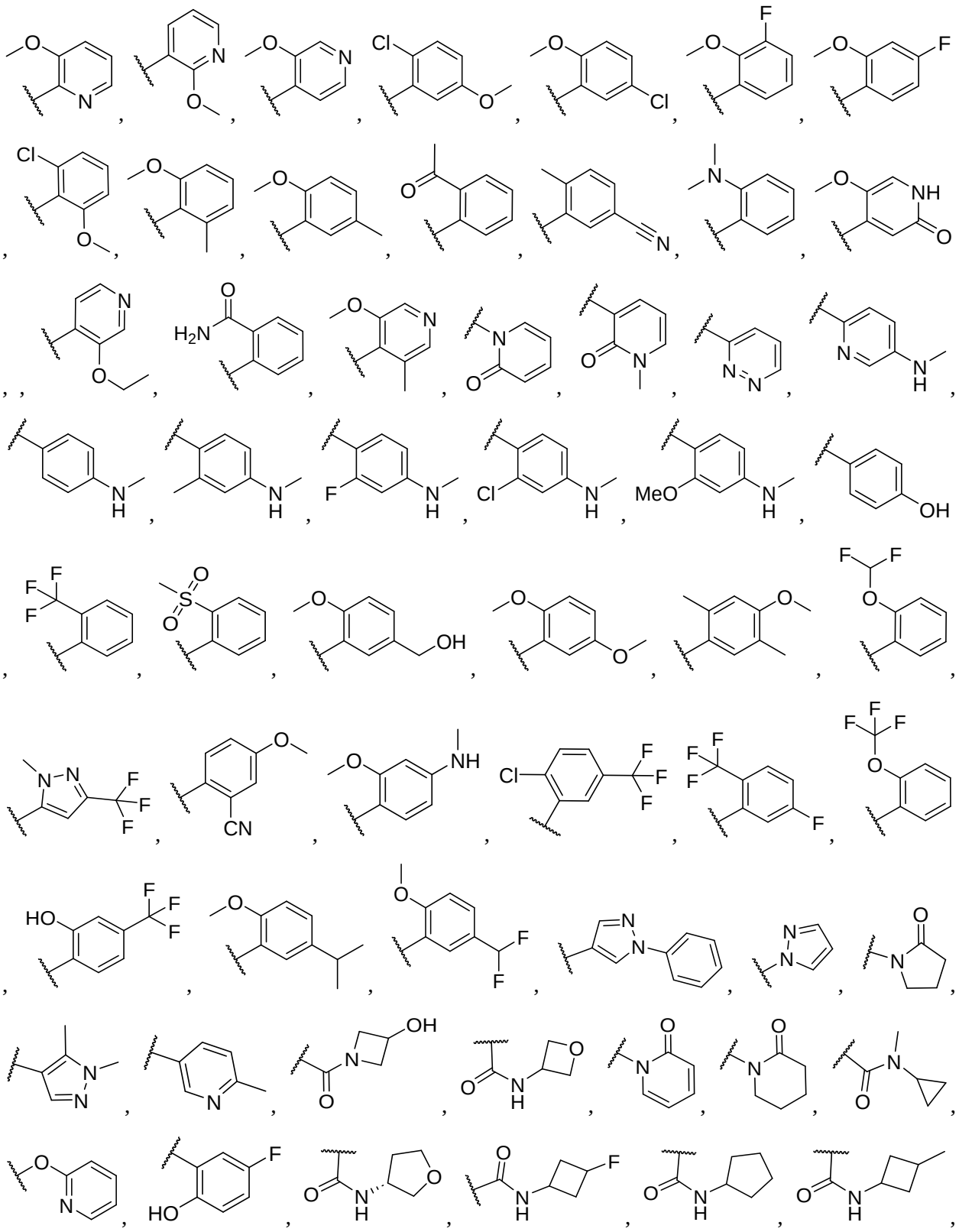


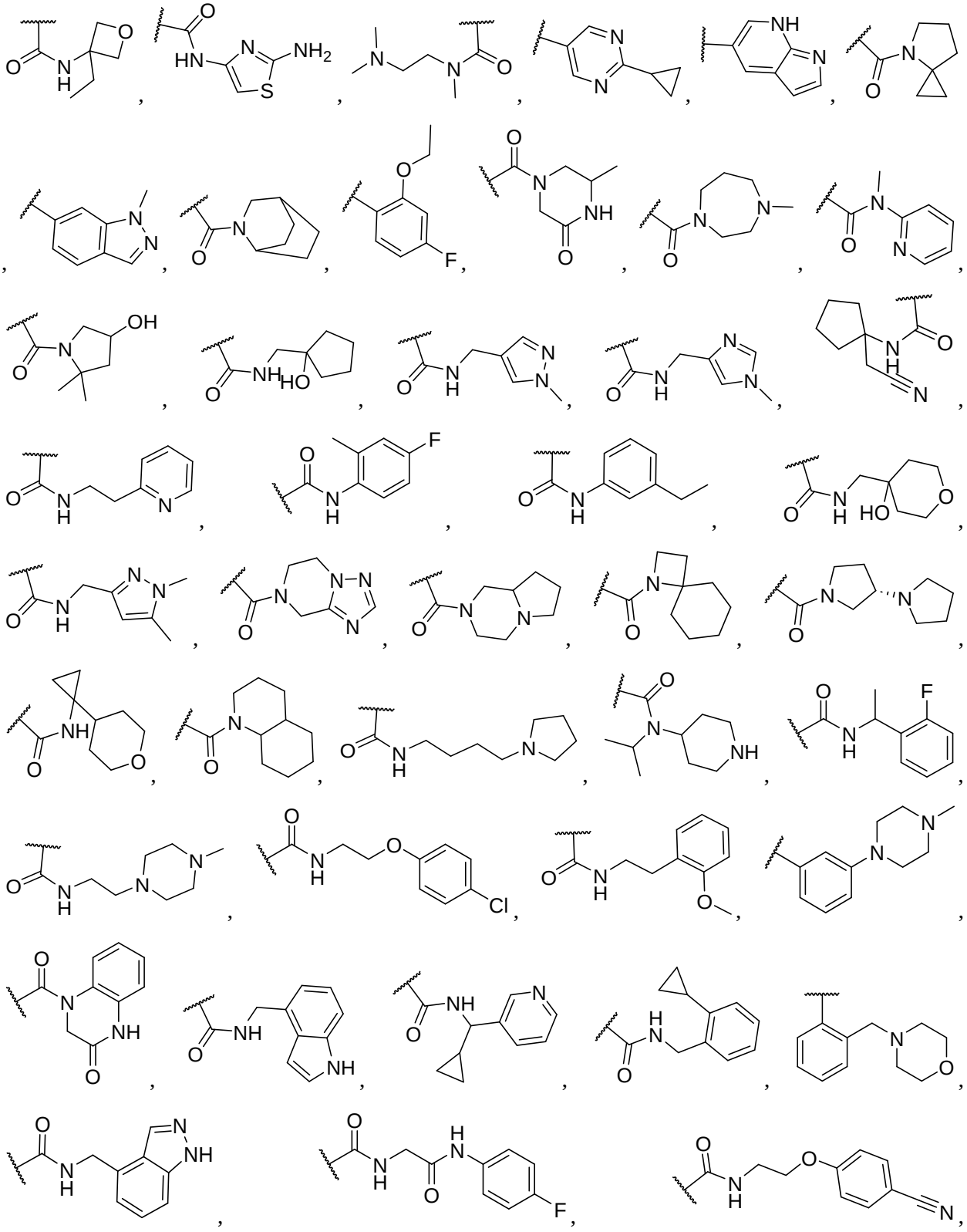
en el que el Anillo W^2 es como se define anteriormente y se describe en el presente documento.

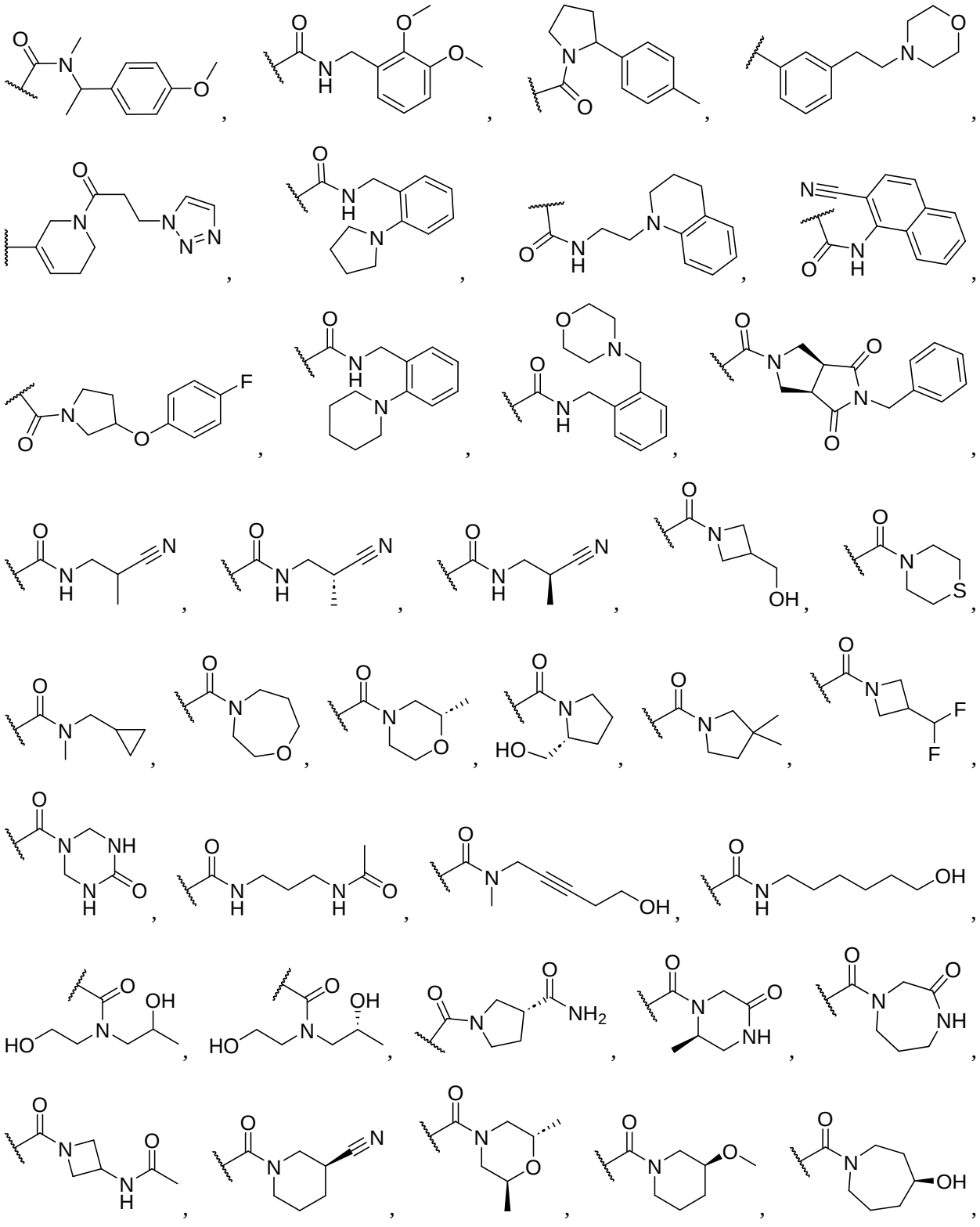
[00993] En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHMe, -C(O)NHEt, -C(O)NHnPr, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NMe_2$, -C(O)N(Me)Et, -C(O)N(Me)nPr, -

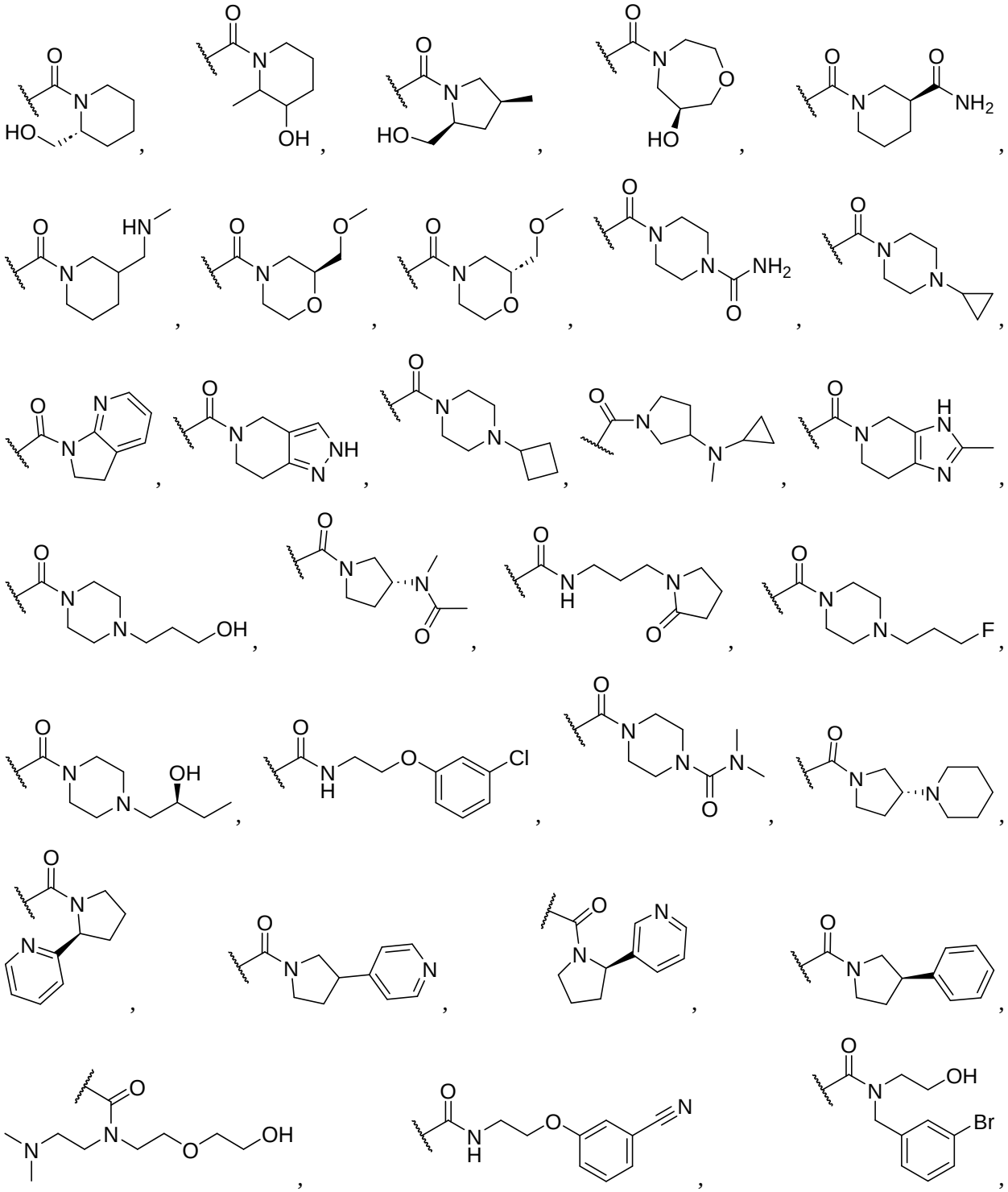


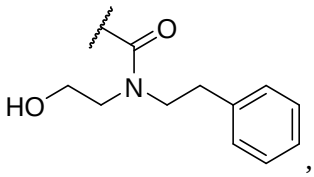
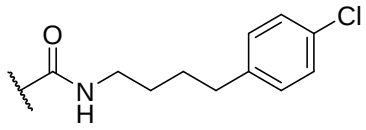
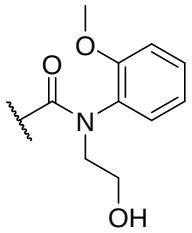
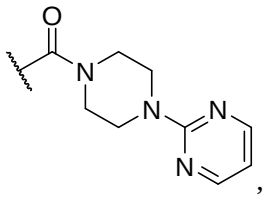
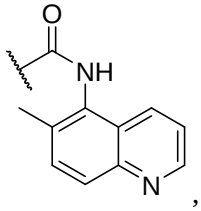
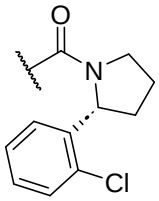
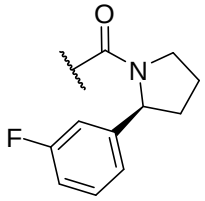
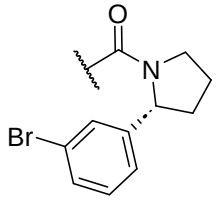
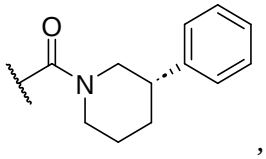
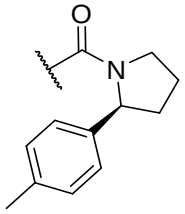
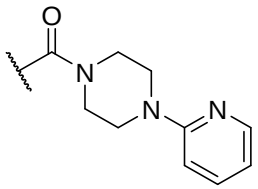
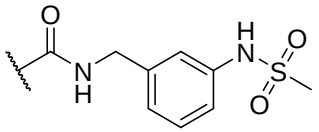
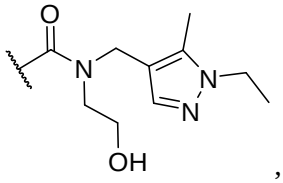
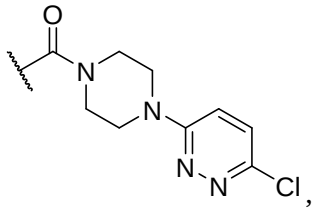
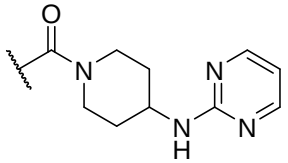
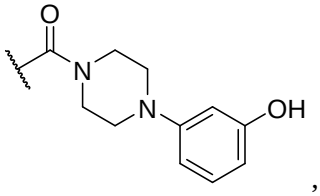
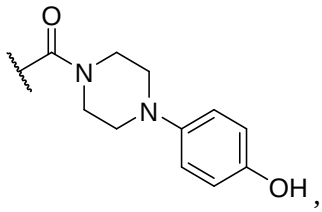
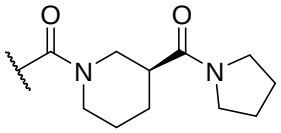
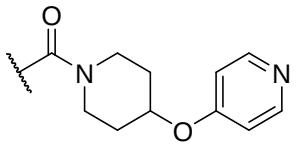
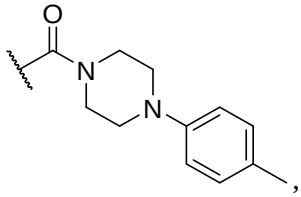
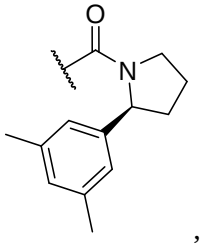
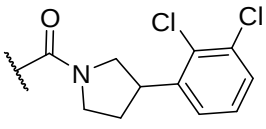
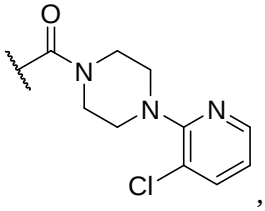
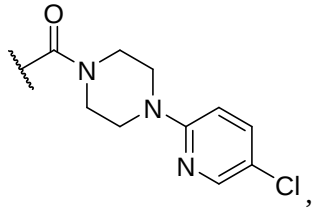
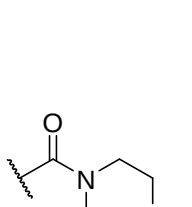






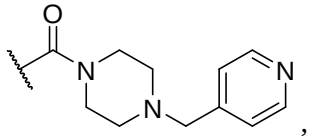
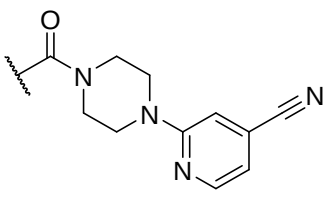
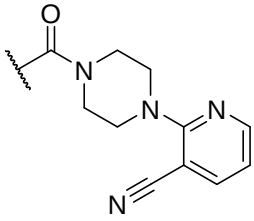
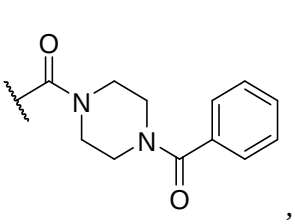





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

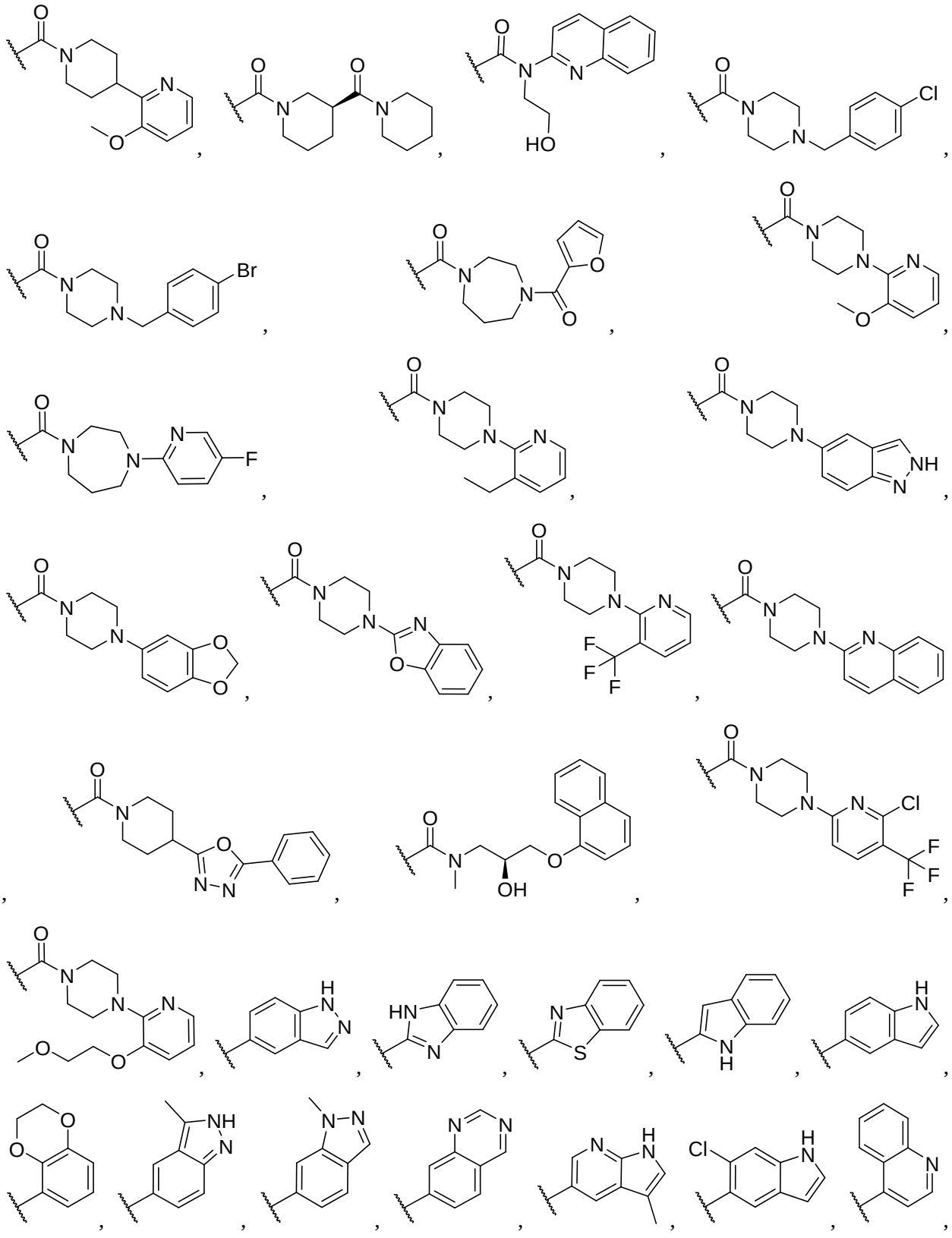
,

,

,

,

,

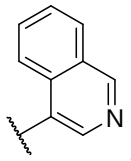
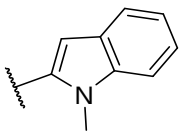
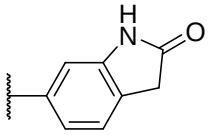
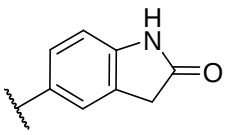
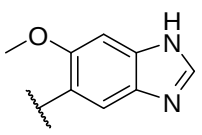
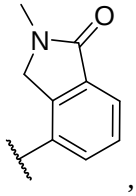
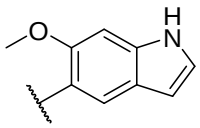
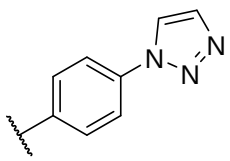
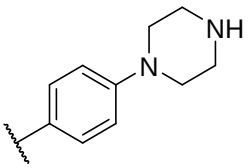
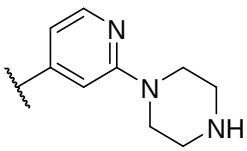
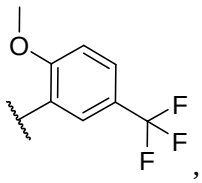
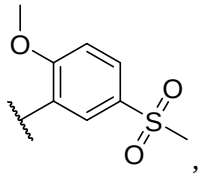
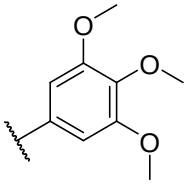
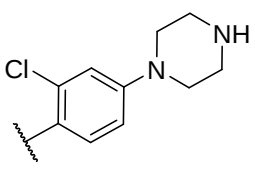
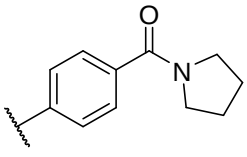
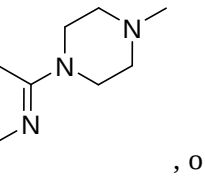
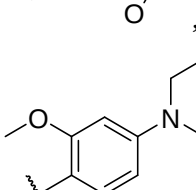
,

,

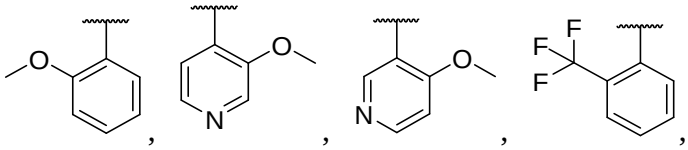
,

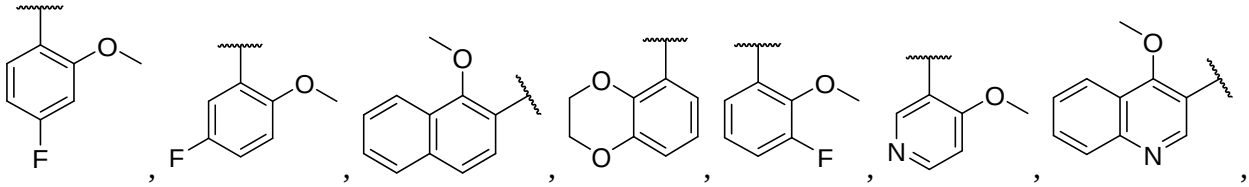
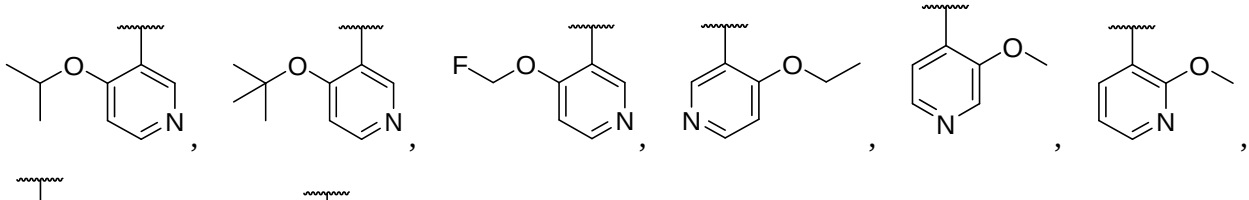
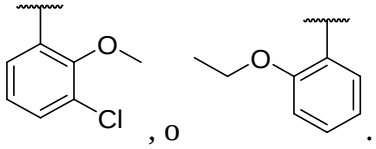
,

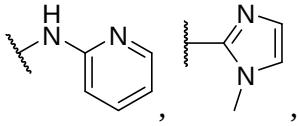


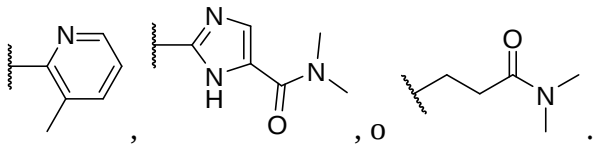


















.

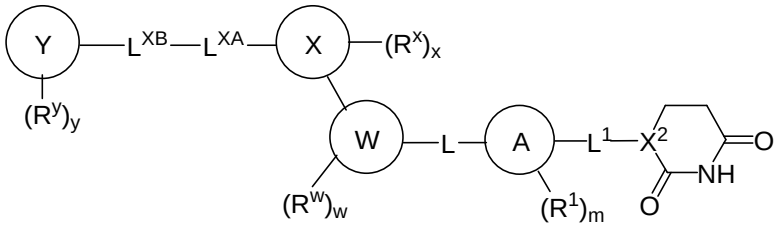
[00994] En algunas realizaciones,$R^{w'}$ es 

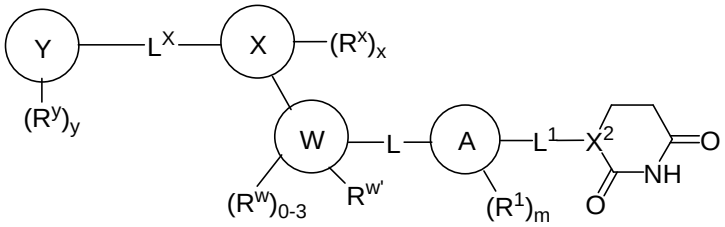
En algunas realizaciones, $R^{w'}$ es $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, -S(O)(NH)CH_3, 



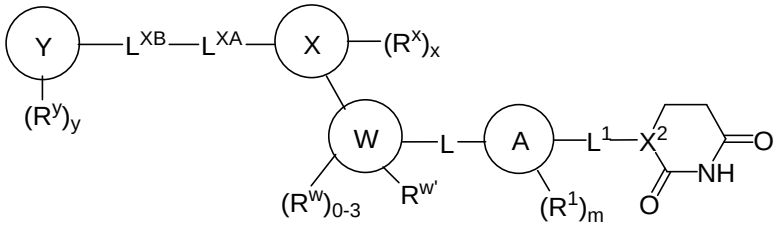
[00995] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1A



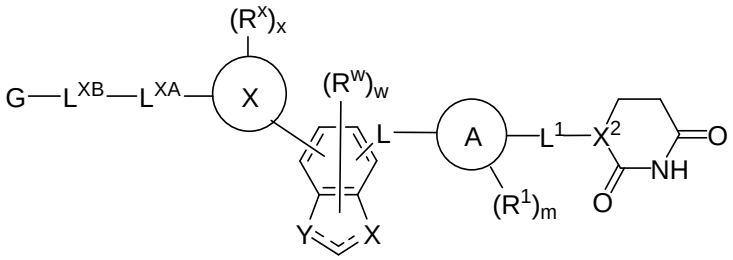
I-cc-2A



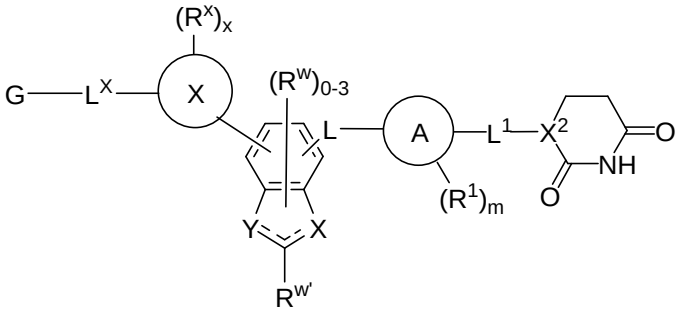
I-cc-3A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

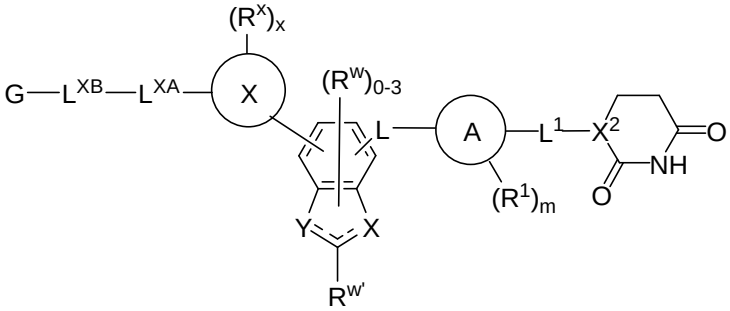
[00996] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1B



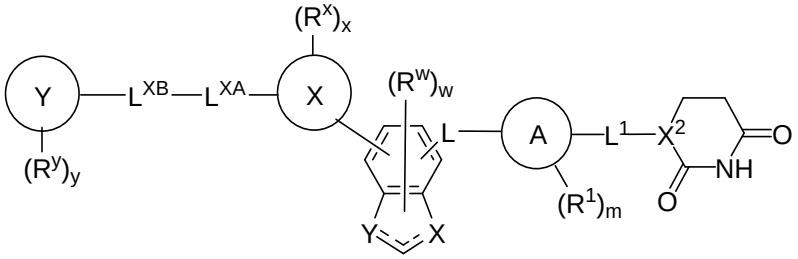
I-cc-2B



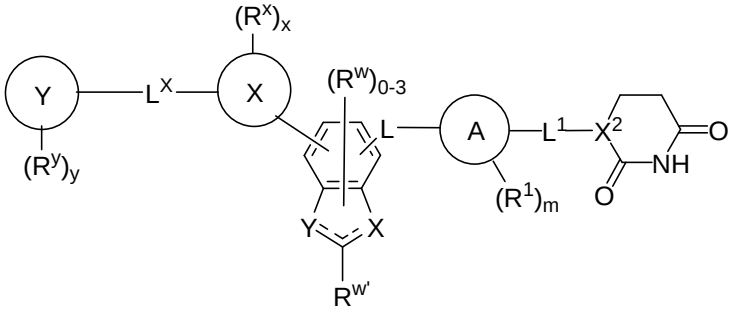
I-cc-3B

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

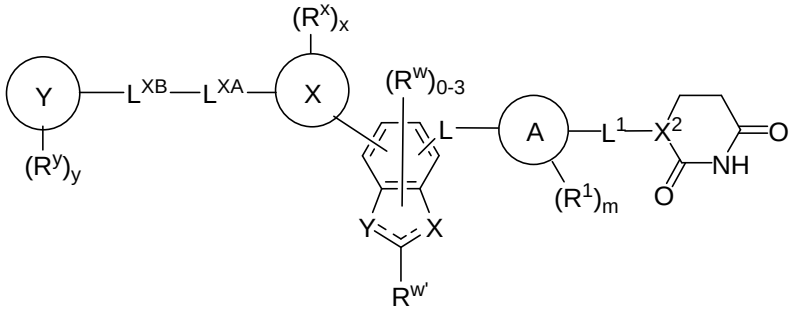
[00997] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1C



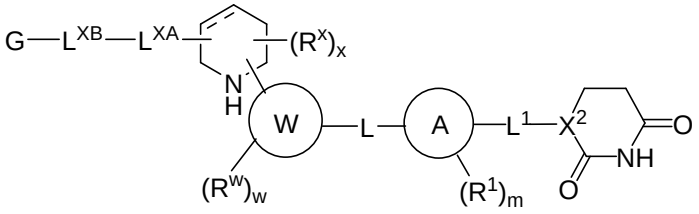
I-cc-2C



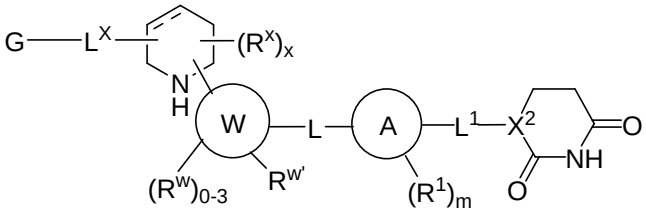
I-cc-3C

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

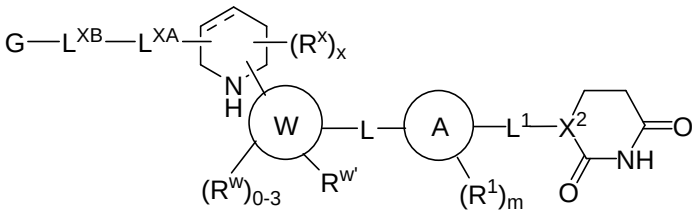
[00998] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1D



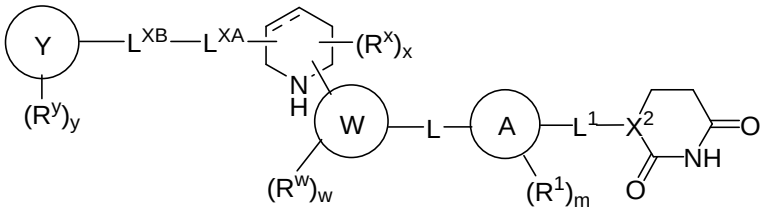
I-cc-2D



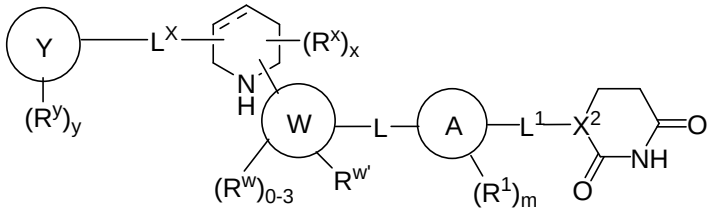
I-cc-3D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

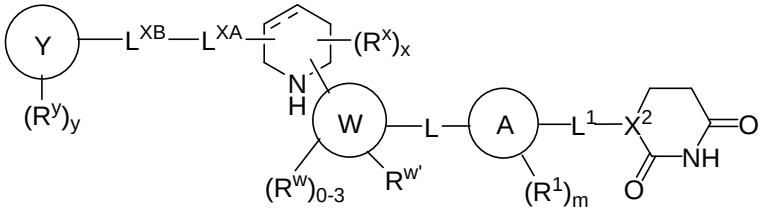
[00999] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1E



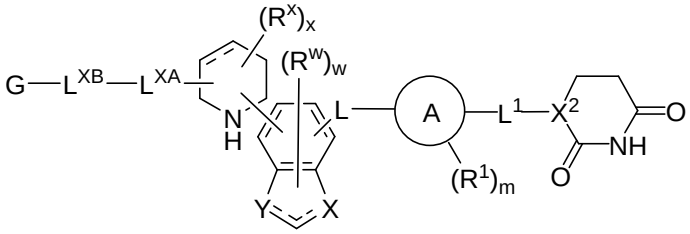
I-cc-2E



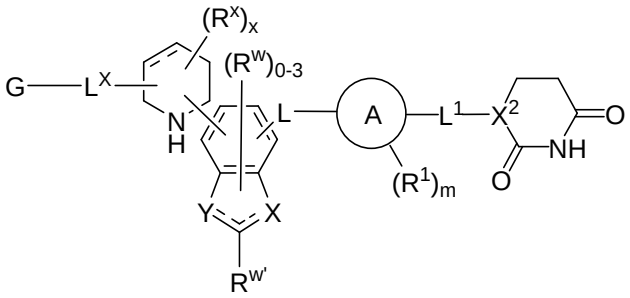
I-cc-3E

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

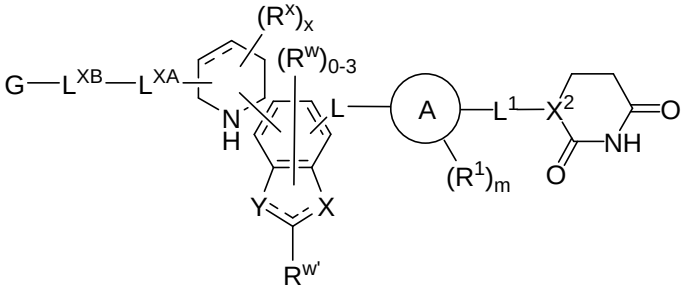
[001000] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1F



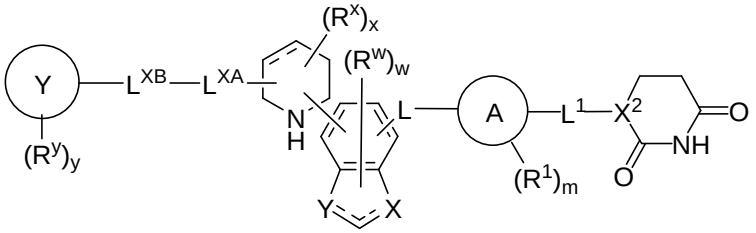
I-cc-2F



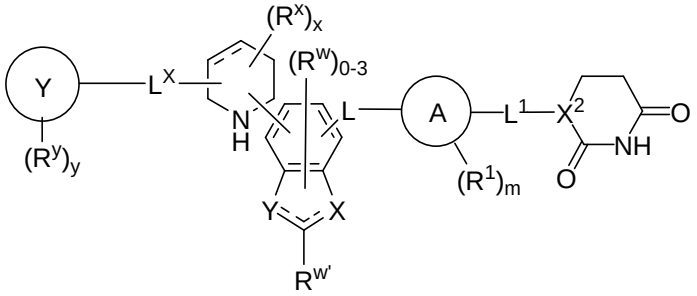
I-cc-3F

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

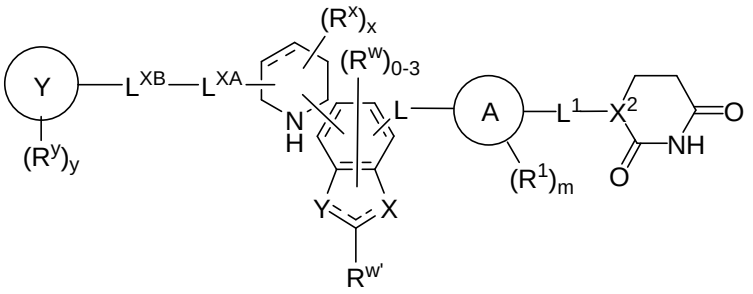
[001001] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1G



I-cc-2G

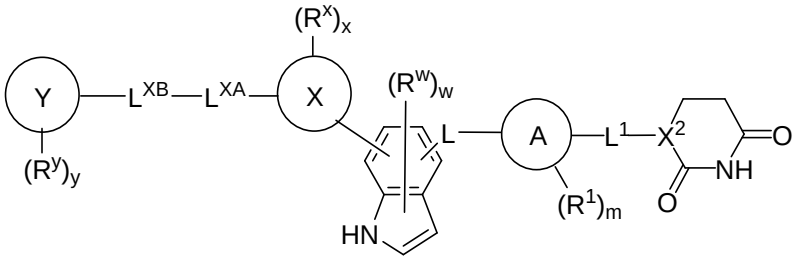


I-cc-3G

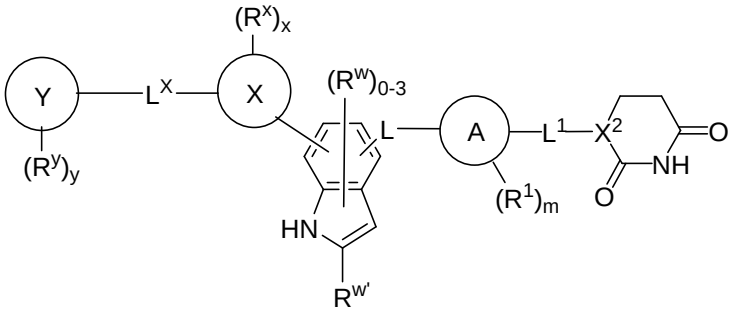
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente

y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

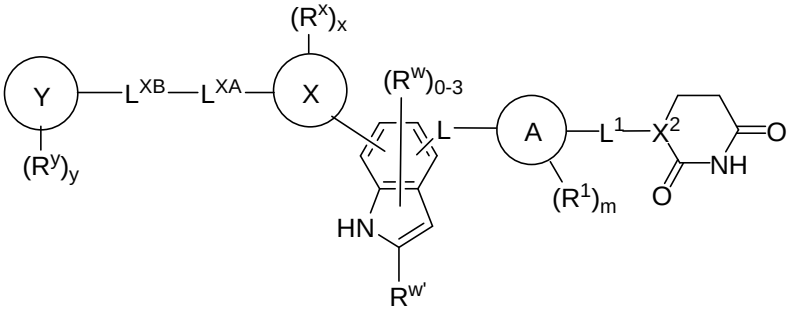
[001002] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1H



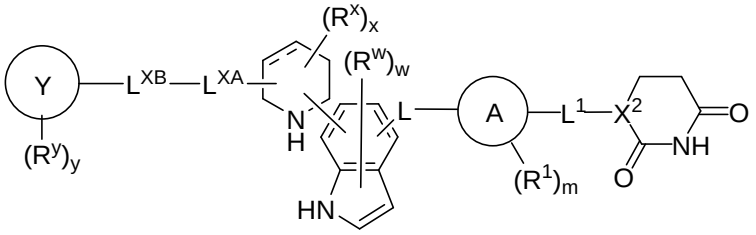
I-cc-2H



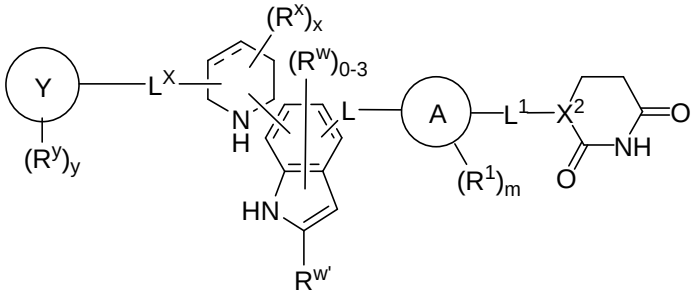
I-cc-3H

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

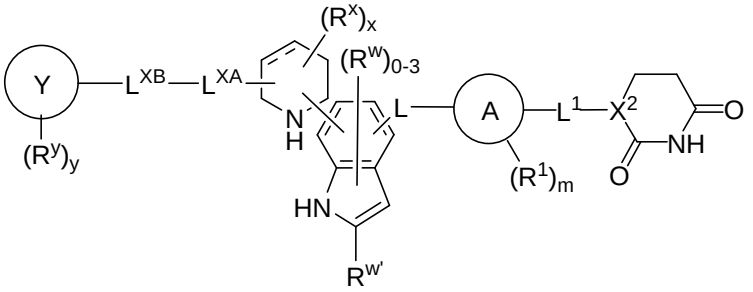
[001003] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



I-cc-1J

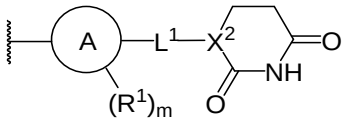


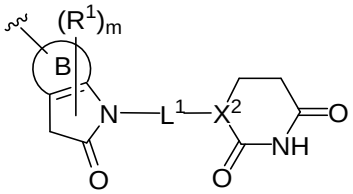
I-cc-2J

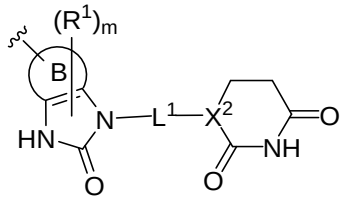


I-cc-3J

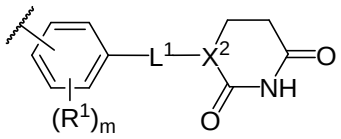
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

[001004] En algunas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas**I-cc-1**, **I-cc-2**, **I-cc-3**, **I-cc-1A**, **I-cc-2A**, **I-cc-3A**, **I-cc-1B**, **I-cc-2B**, **I-cc-3B**, **I-cc-1C**, **I-cc-2C**, **I-cc-3C**, **I-cc-1D**, **I-cc-2D**, **I-cc-3D**, **I-cc-1E**, **I-cc-2E**, **I-cc-3E**, **I-cc-1F**, **I-cc-2F**, **I-cc-3F**, **I-cc-1G**, **I-cc-2G**, **I-cc-3G**, **I-cc-1H**, **I-cc-2H**, **I-cc-3H**, **I-cc-1J**, **I-cc-2J**, o **I-cc-3J**, la estructura  es de una cualquiera de las fórmulas **I-aa-10'**, **I-aa-11'**, **I-aa-12'**, **I-aa-13'**, o **I-aa-14'**:

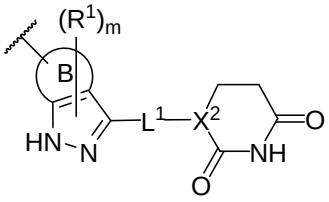


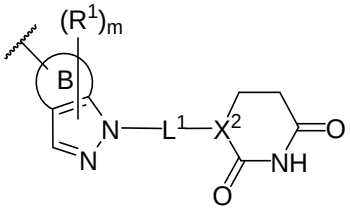


I-aa-10' **I-aa-11'**



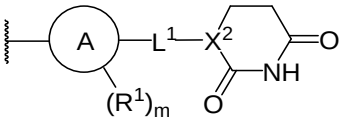
I-aa-12'

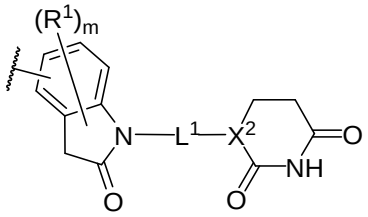


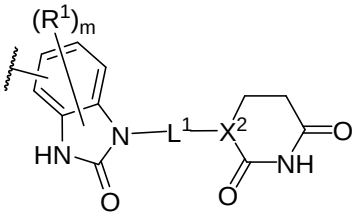


I-aa-13' **I-aa-14'**

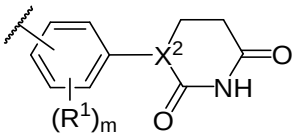
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

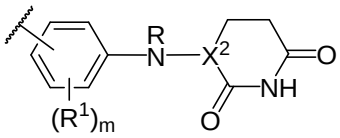
[001005] En algunas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas **I-cc-1**, **I-cc-2**, **I-cc-3**, **I-cc-1A**, **I-cc-2A**, **I-cc-3A**, **I-cc-1B**, **I-cc-2B**, **I-cc-3B**, **I-cc-1C**, **I-cc-2C**, **I-cc-3C**, **I-cc-1D**, **I-cc-2D**, **I-cc-3D**, **I-cc-1E**, **I-cc-2E**, **I-cc-3E**, **I-cc-1F**, **I-cc-2F**, **I-cc-3F**, **I-cc-1G**, **I-cc-2G**, **I-cc-3G**, **I-cc-1H**, **I-cc-2H**, **I-cc-3H**, **I-cc-1J**, **I-cc-2J**, o **I-cc-3J**, la estructura  es de una cualquiera de las fórmulas **I-aa-10a'**, **I-aa-11a'**, **I-aa-12a'**, **I-aa-12b'**, **I-aa-13a'**, o **I-aa-14a'**:



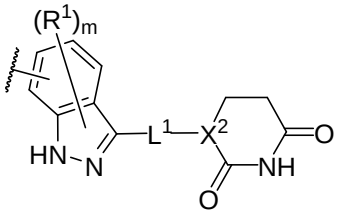


I-aa-10a' **I-aa-11a'**

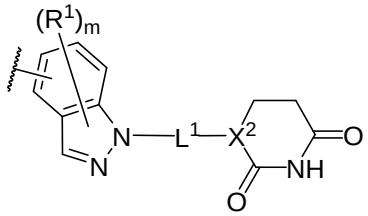




I-aa-12a' **I-aa-12b'**



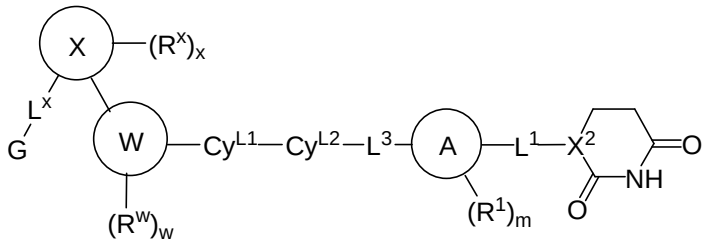
I-aa-13a'



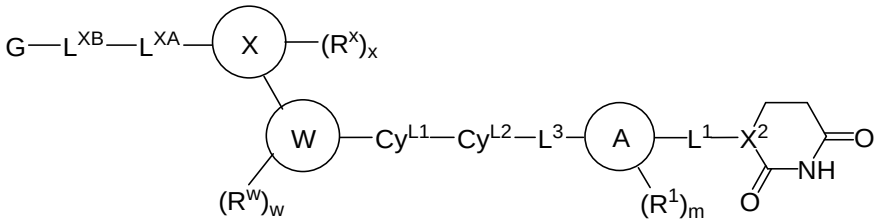
I-aa-14a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

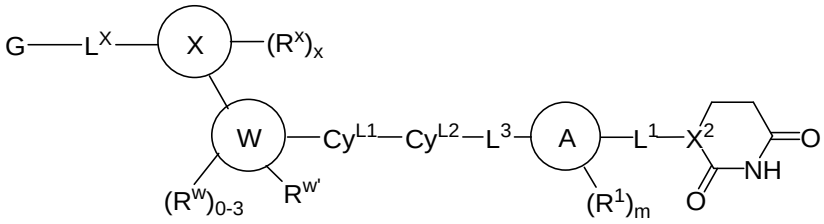
[001006] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



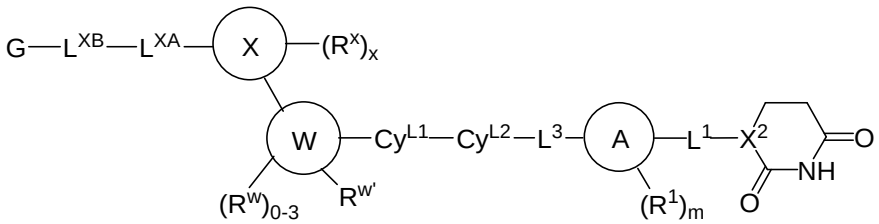
I-dd



I-dd-1



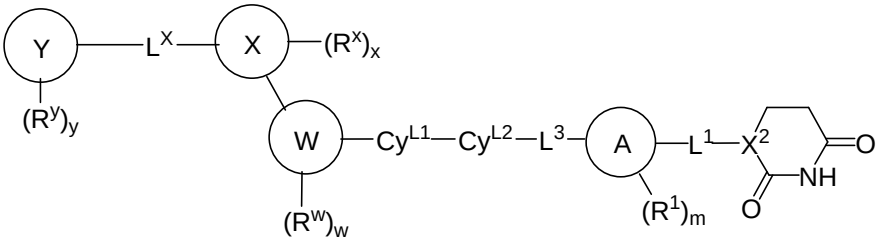
I-dd-2



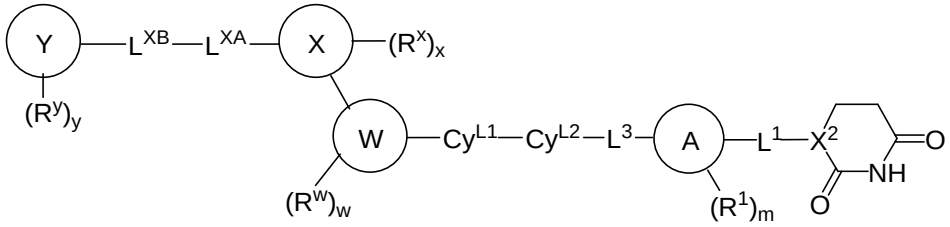
I-dd-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

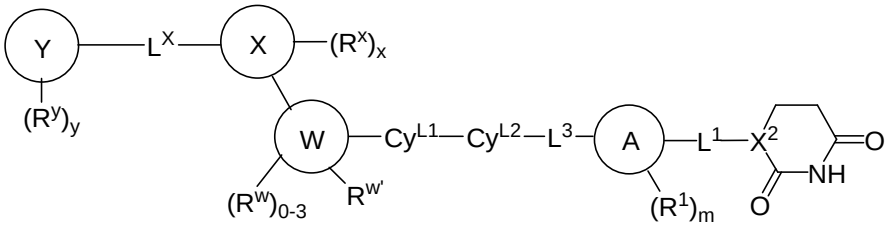
[001007] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



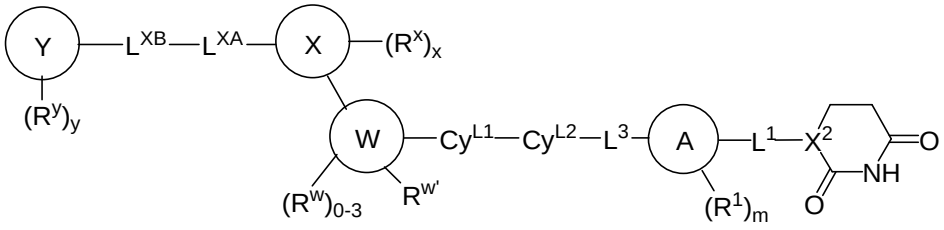
I-dd-A



I-dd-1A



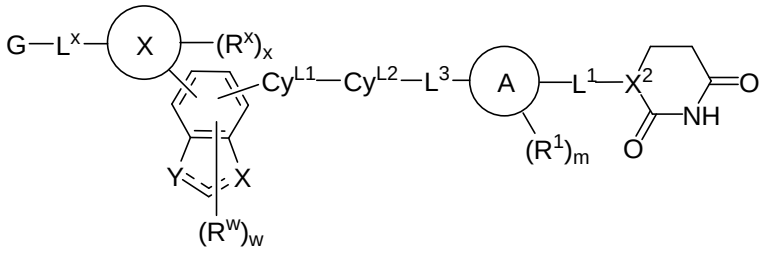
I-dd-2A



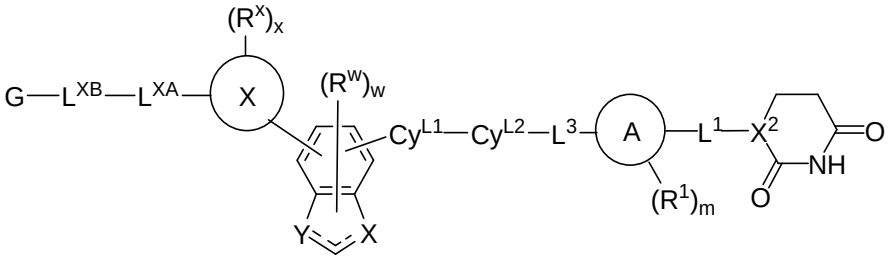
I-dd-3A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

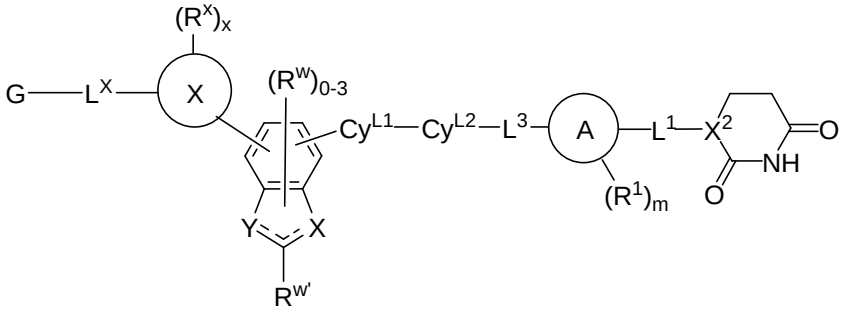
[001008] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



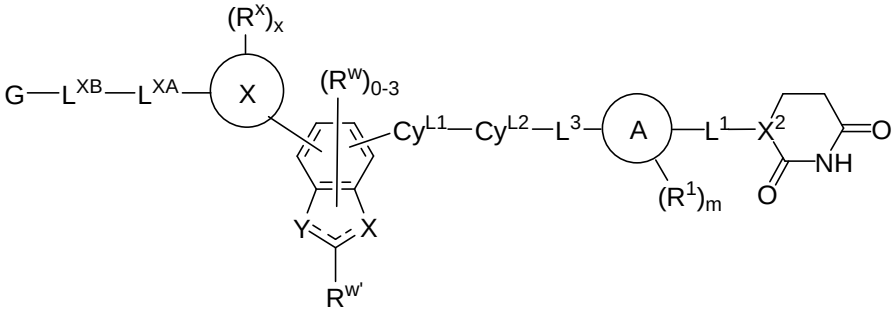
I-dd-B



I-dd-1B



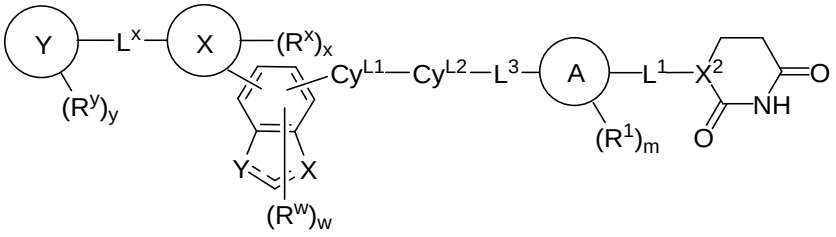
I-dd-2B



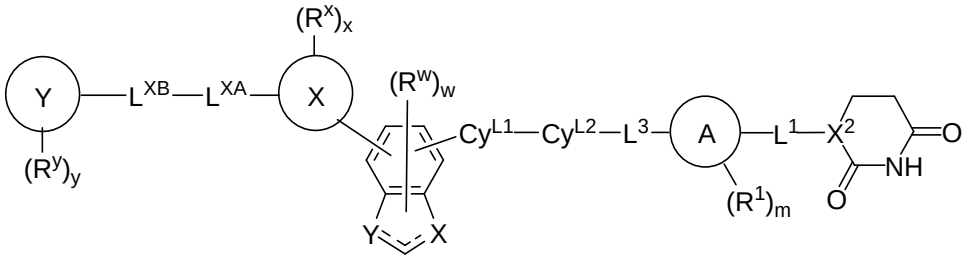
I-dd-3B

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

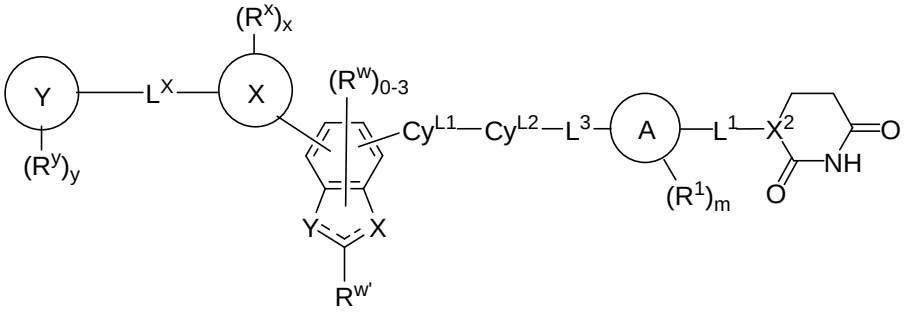
[001009] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



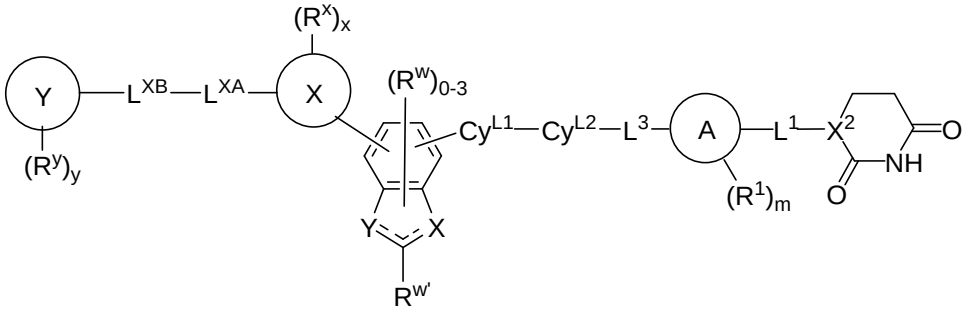
I-dd-C



I-dd-1C



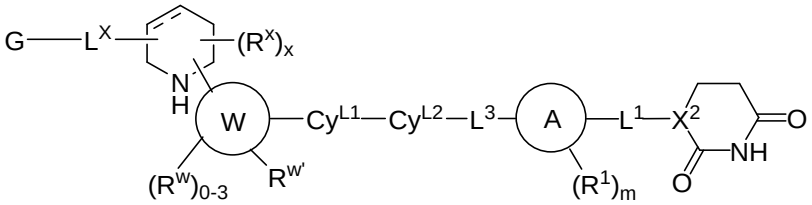
I-dd-2C



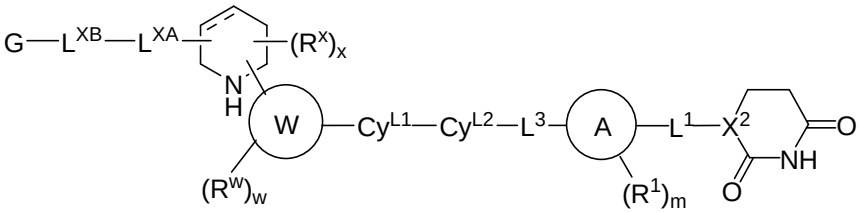
I-dd-3C

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

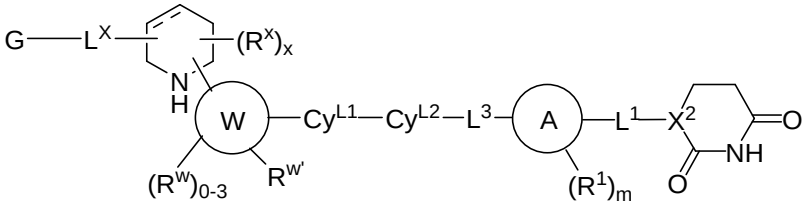
[001010] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



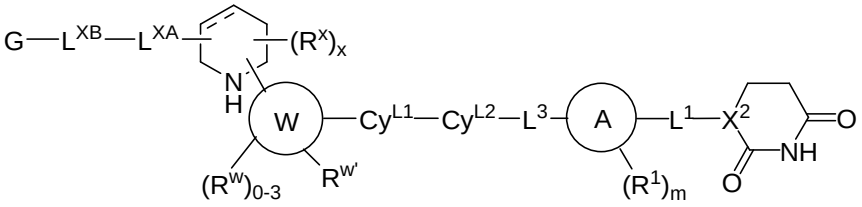
I-dd-D



I-dd-1D



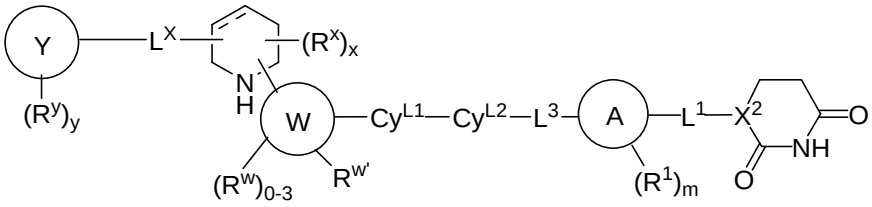
I-dd-2D



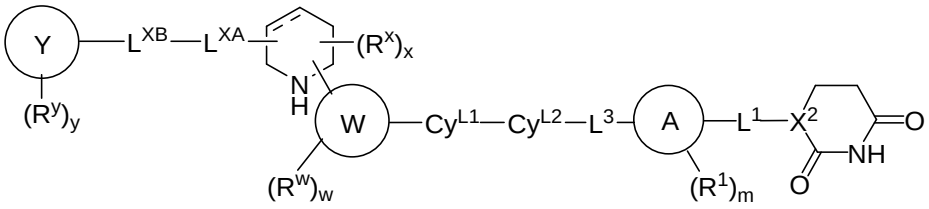
I-dd-3D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

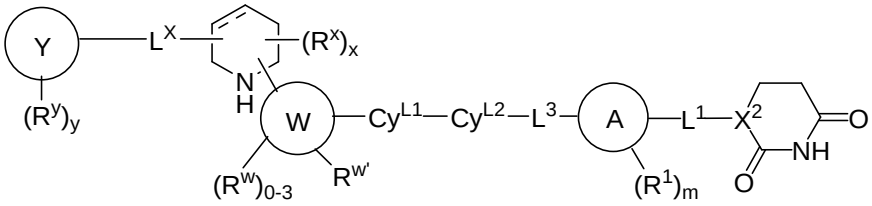
[001011] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



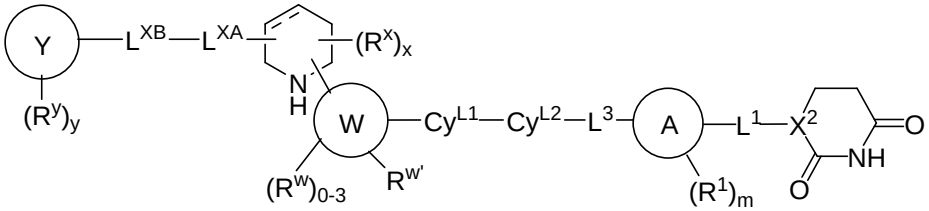
I-dd-E



I-dd-1E



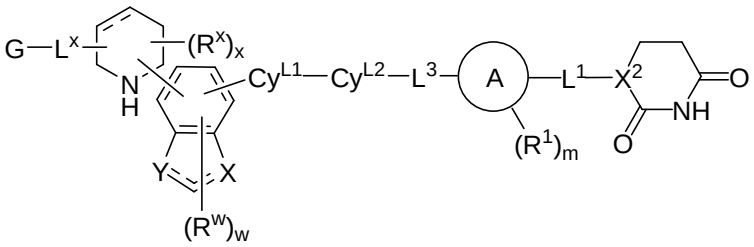
I-dd-2E



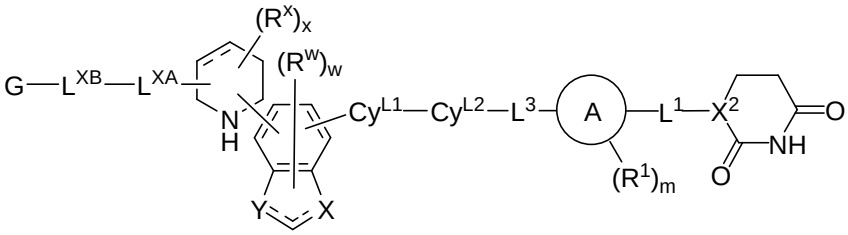
I-dd-3E

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

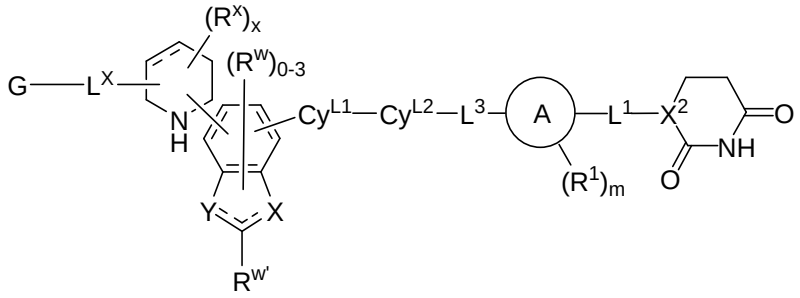
[001012] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



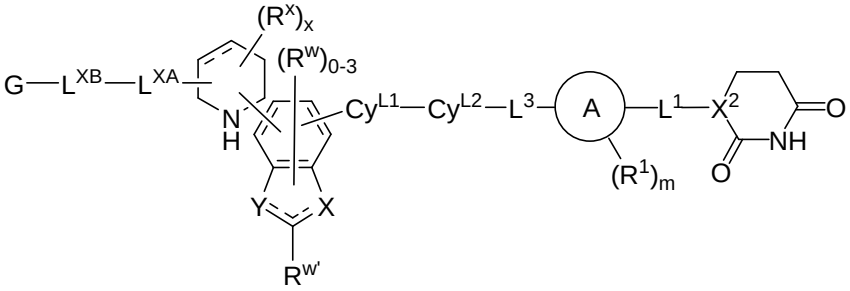
I-dd-F



I-dd-1F



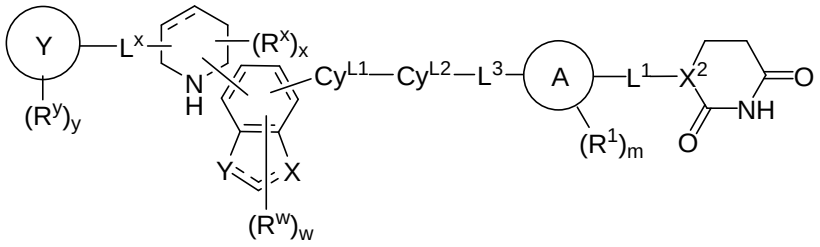
I-dd-2F



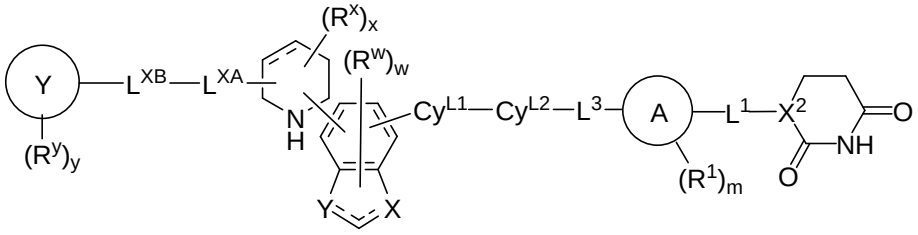
I-dd-3F

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

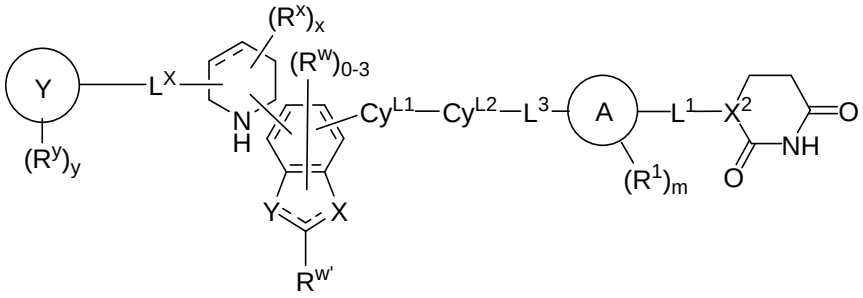
[001013] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



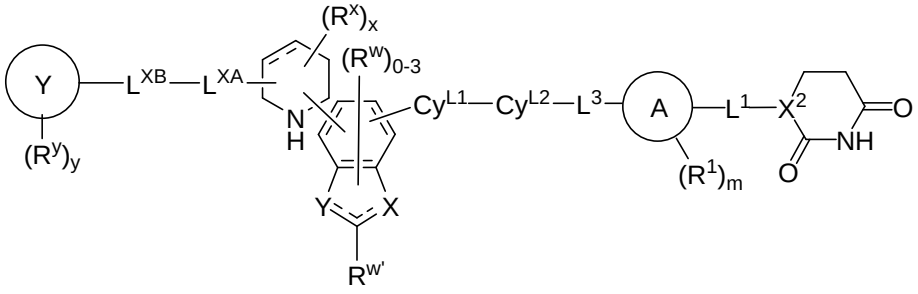
I-dd-G



I-dd-1G



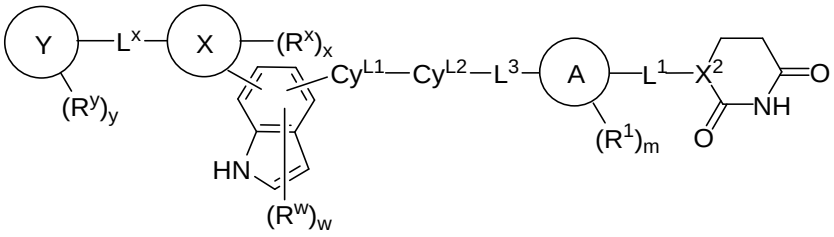
I-dd-2G



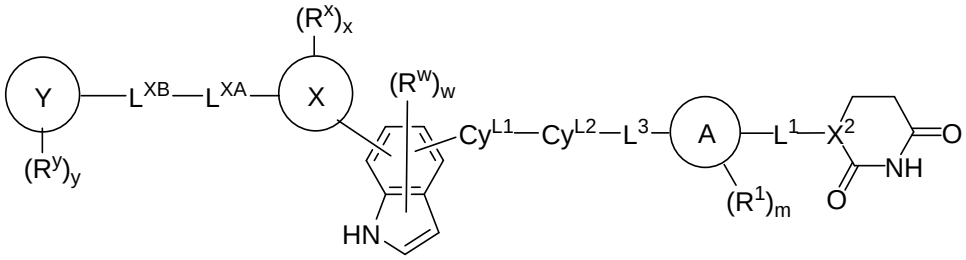
I-dd-3G

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

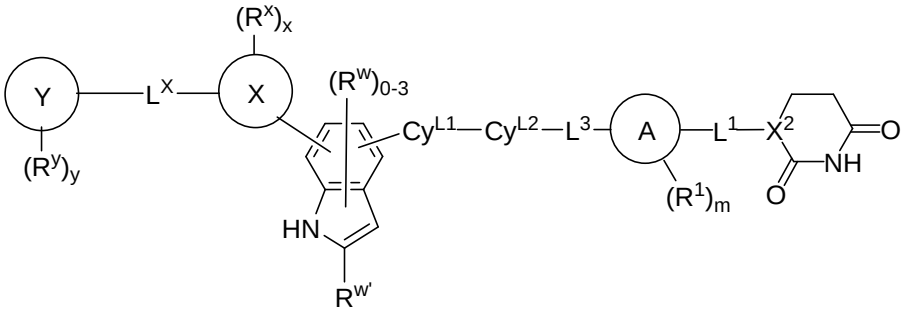
[001014] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



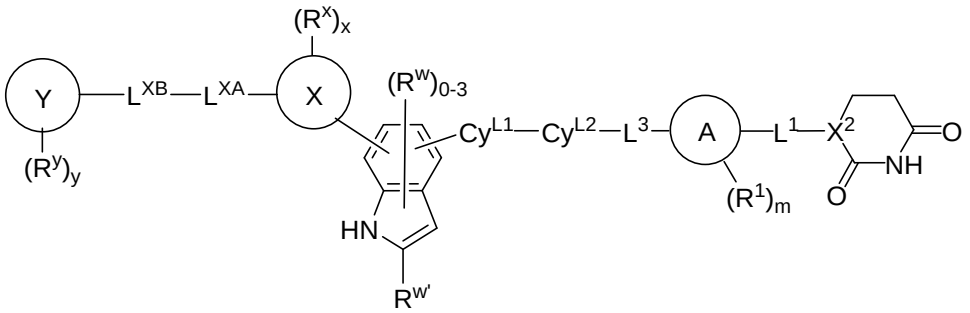
I-dd-H



I-dd-1H



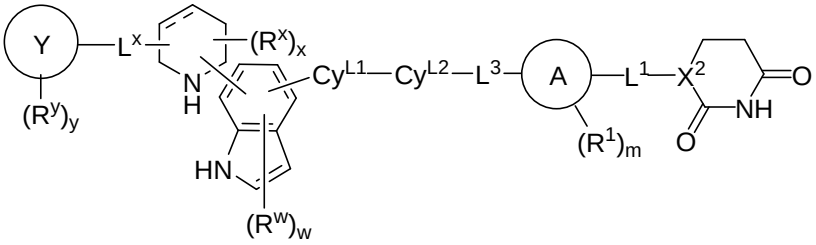
I-dd-2H



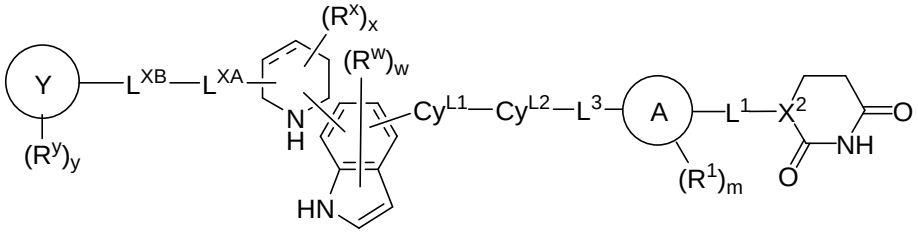
I-dd-3H

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

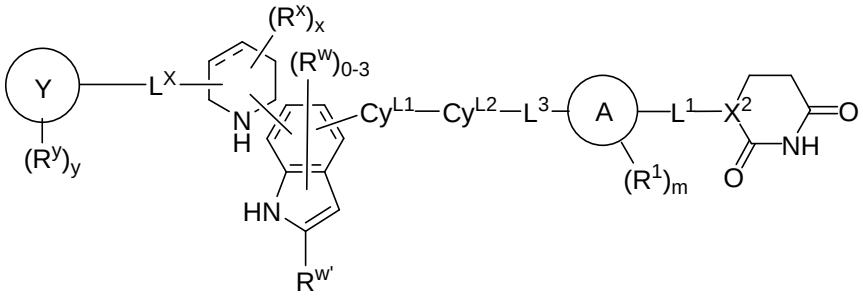
[001015] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas:



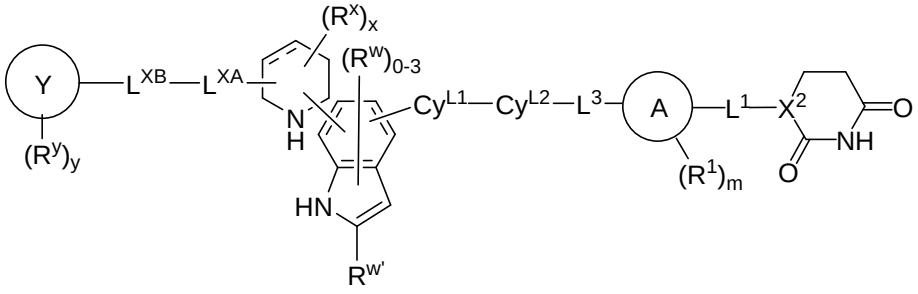
I-dd-J



I-dd-1J



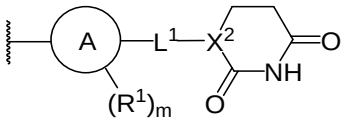
I-dd-2J

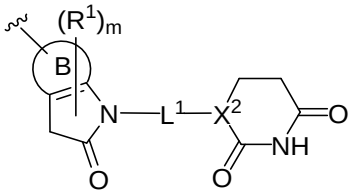


I-dd-3J

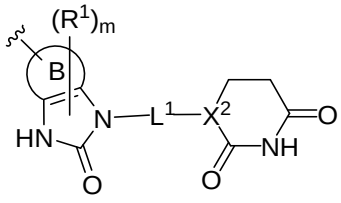
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

[001016]

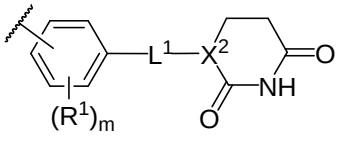
[001017] En algunas realizaciones de una cualquiera de las fórmulas **I-dd**, **I-dd-1**, **I-dd-2**, **I-dd-3**, **I-dd-A**, **I-dd-1A**, **I-dd-2A**, **I-dd-3A**, **I-dd-B**, **I-dd-1B**, **I-dd-2B**, **I-dd-3B**, **I-dd-C**, **I-dd-1C**, **I-dd-2C**, **I-dd-3C**, **I-dd-D**, **I-dd-1D**, **I-dd-2D**, **I-dd-3D**, **I-dd-E**, **I-dd-1E**, **I-dd-2E**, **I-dd-3E**, **I-dd-F**, **I-dd-1F**, **I-dd-2F**, **I-dd-3F**, **I-dd-G**, **I-dd-1G**, **I-dd-2G**, **I-dd-3G**, **I-dd-H**, **I-dd-1H**, **I-dd-2H**, **I-dd-3H**, **I-dd-J**, **I-dd-1J**, **I-dd-2J**, o **I-dd-3J**, la estructura  es de una cualquiera de fórmula **I-aa-10'**, **I-aa-11'**, **I-aa-12'**, **I-aa-13'**, o **I-aa-14'**:



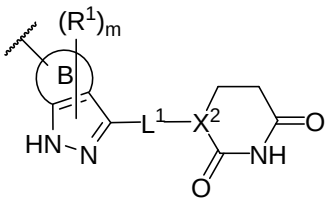
I-aa-10'

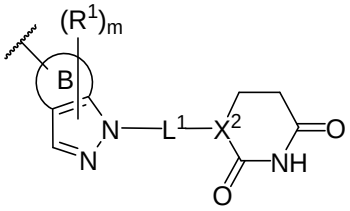


I-aa-11’



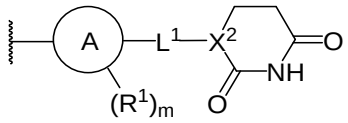
I-aa-12'

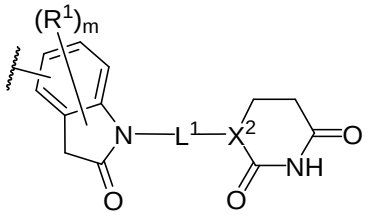


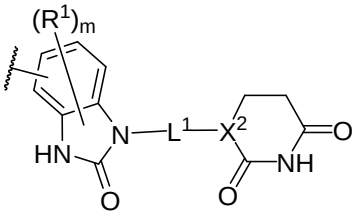


I-aa-13' **I-aa-14'**

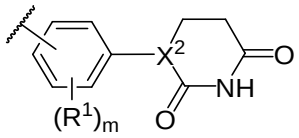
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

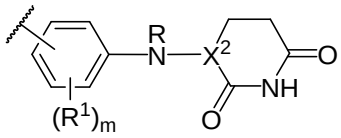
[001018] En algunas realizaciones de cualquiera de las fórmulas **I-dd**, **I-dd-1**, **I-dd-2**, **I-dd-3**, **I-dd-A**, **I-dd-1A**, **I-dd-2A**, **I-dd-3A**, **I-dd-B**, **I-dd-1B**, **I-dd-2B**, **I-dd-3B**, **I-dd-C**, **I-dd-1C**, **I-dd-2C**, **I-dd-3C**, **I-dd-D**, **I-dd-1D**, **I-dd-2D**, **I-dd-3D**, **I-dd-E**, **I-dd-1E**, **I-dd-2E**, **I-dd-3E**, **I-dd-F**, **I-dd-1F**, **I-dd-2F**, **I-dd-3F**, **I-dd-G**, **I-dd-1G**, **I-dd-2G**, **I-dd-3G**, **I-dd-H**, **I-dd-1H**, **I-dd-2H**, **I-dd-3H**, **I-dd-J**, **I-dd-1J**, **I-dd-2J**, o **I-dd-3J**, la estructura  es de una cualquiera de fórmula **I-aa-10a'**, **I-aa-11a'**, **I-aa-12a'**, **I-aa-12b'**, **I-aa-13a'**, o **I-aa-14a'**:



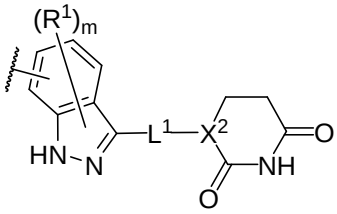


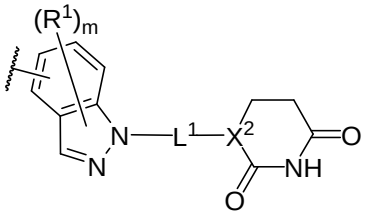
I-aa-10a' **I-aa-11a’**





I-aa-12a’ **I-aa-12b'**



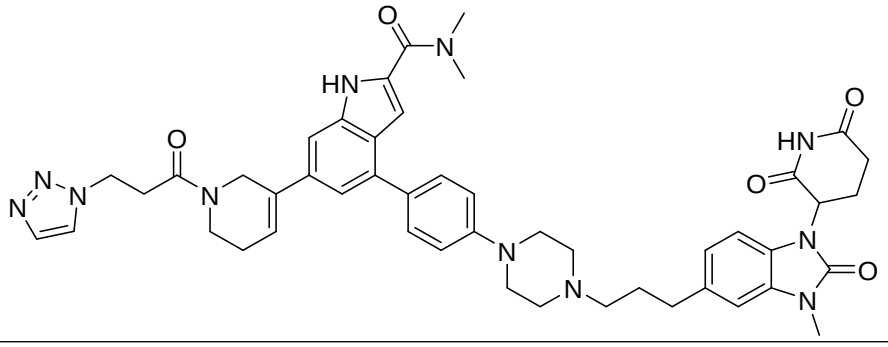


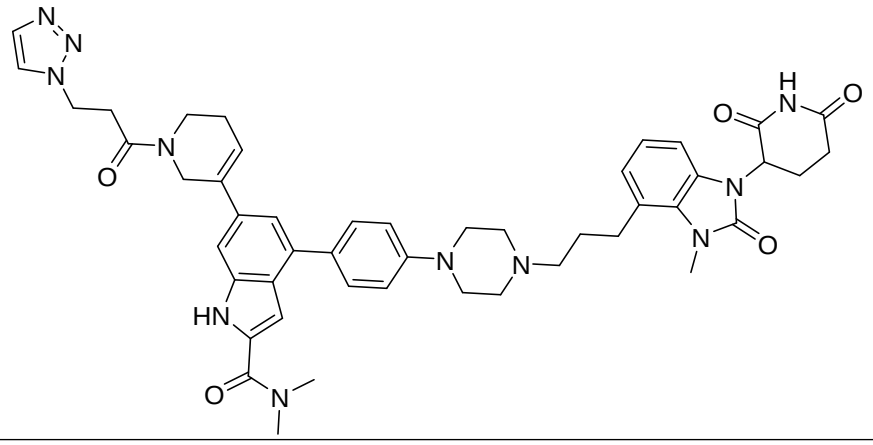
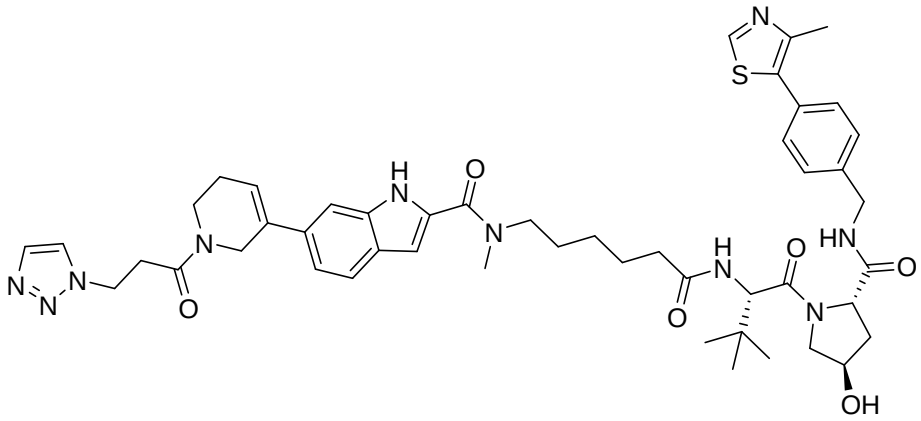
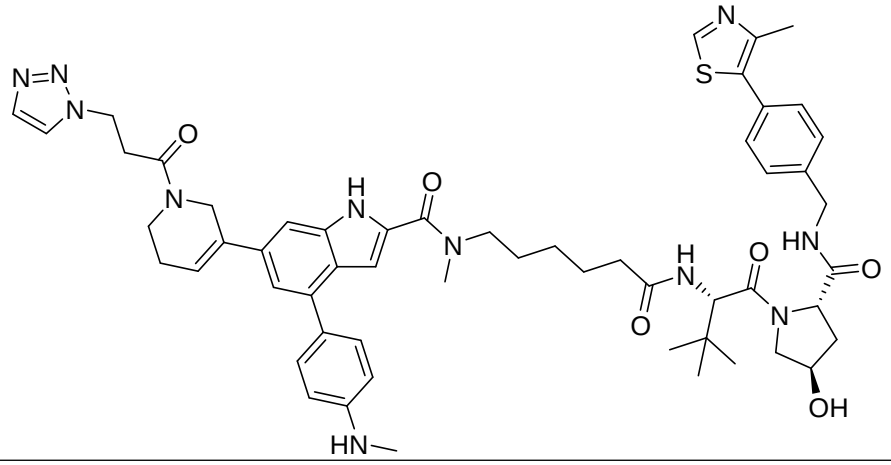
I-aa-13a' **I-aa-14a'**

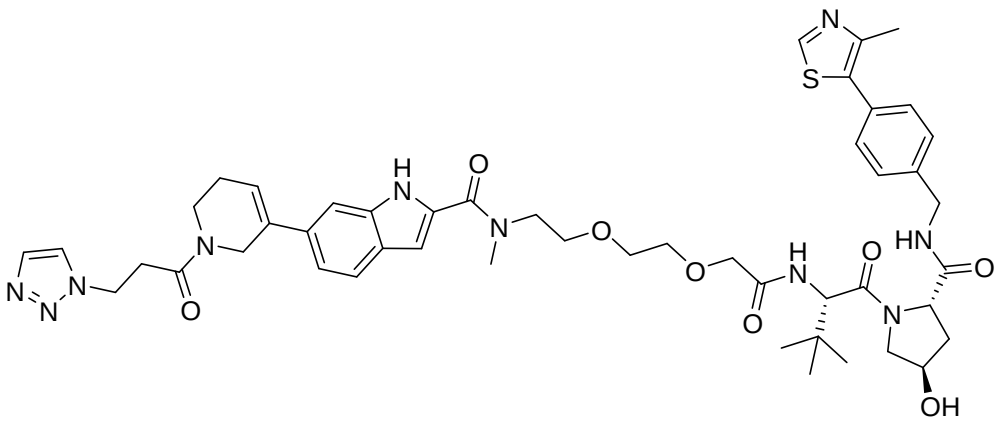
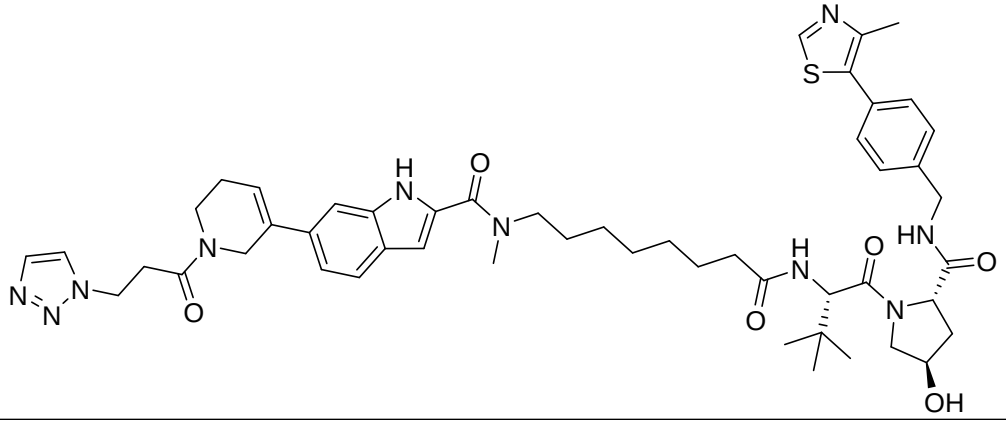
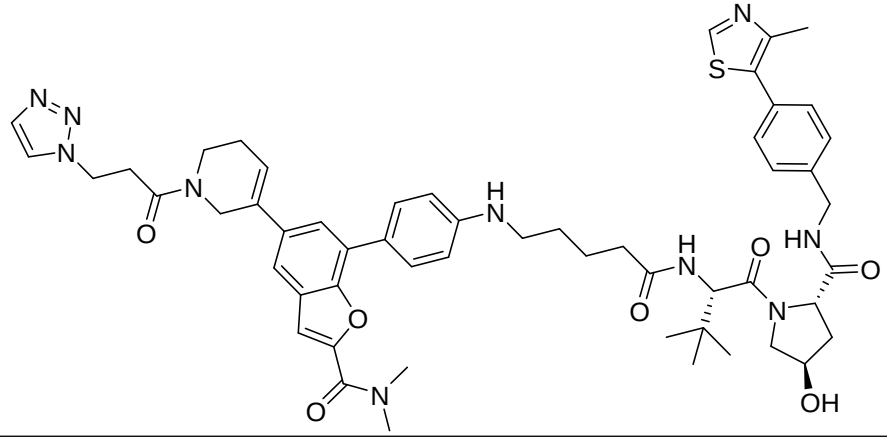
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada variable es como se define anteriormente y se describe en el presente documento tanto individualmente como en combinación.

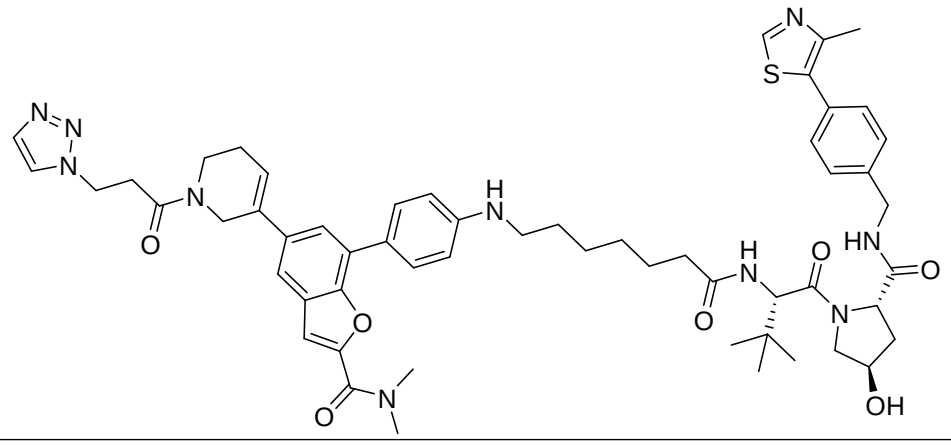
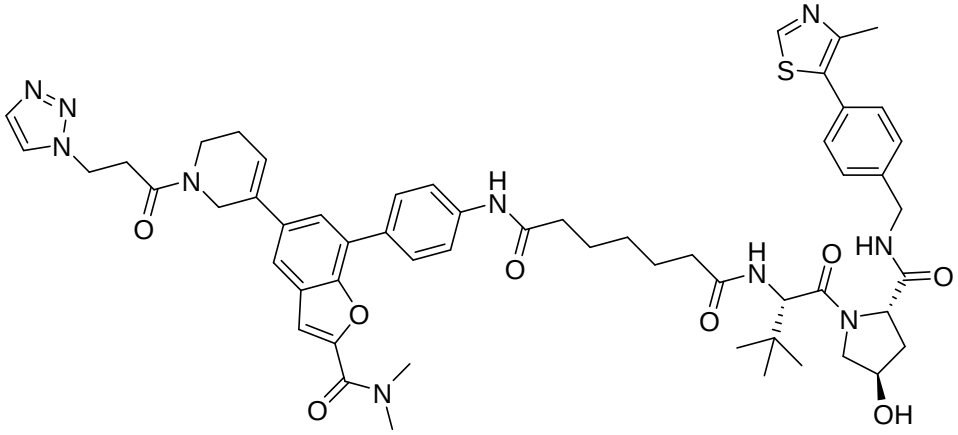
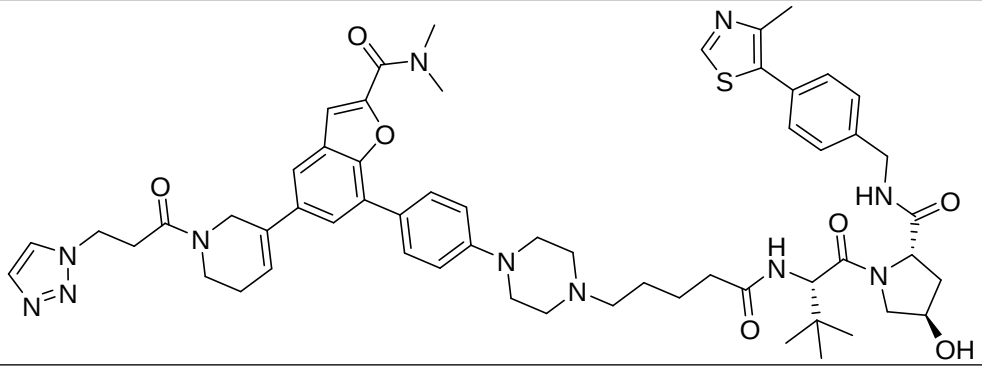
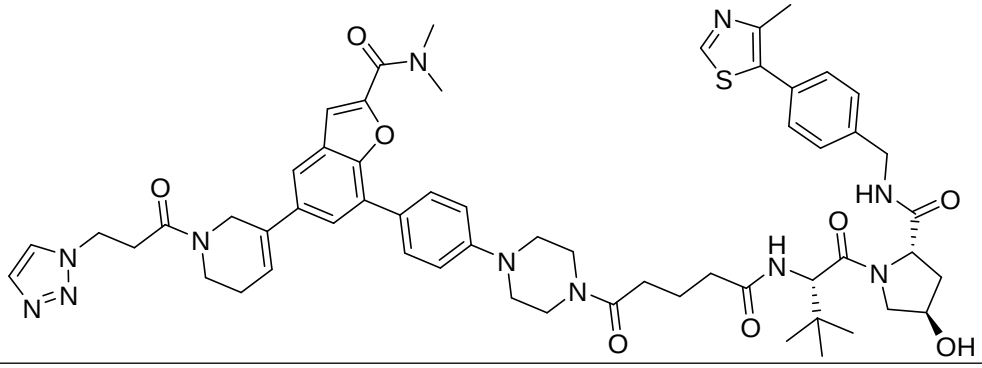
[001019] Los compuestos de ejemplo de la invención se exponen en la **Tabla 1**, a continuación. Se entiende que determinados compuestos del presente documento pueden contener una estereoquímica asignada arbitrariamente o derivarse de un intermediario con una estereoquímica asignada arbitrariamente. A menos que se indique lo contrario, la estereoquímica de los compuestos del presente documento se ha asignado arbitrariamente, y se entenderá que cualquier compuesto con estereoquímica asignada arbitrariamente o producido a partir de un intermedio con estereoquímica asignada arbitrariamente puede representarse en el presente documento como un determinado estereoisómero, pero dicho compuesto puede ser el otro estereoisómero (es decir, enantiómero o diastereómero). Como se muestra en la **Tabla 1**, columna "EO", para los casos en los que se produjo un par de estereoisómeros y se separaron los compuestos finales, se proporciona el orden de elución: el primer isómero de elución se indica con "E1" y el segundo isómero de elución se indica con "E2". Como se muestra en la **Tabla 1**, columna "EO", para los casos en los que se produjo un par de estereoisómeros, pero se separó un par de estereoisómeros intermedios y se modificó aún más para llegar a los compuestos finales, se proporciona el orden de elución del compuesto intermedio: el primer isómero eluyente del compuesto intermedio se indica con "I1", y el segundo isómero eluyente del compuesto intermedio se indica con "I2".

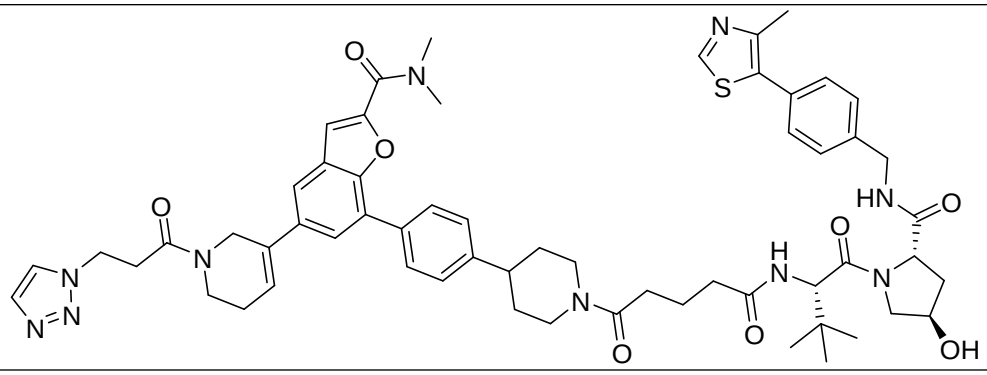
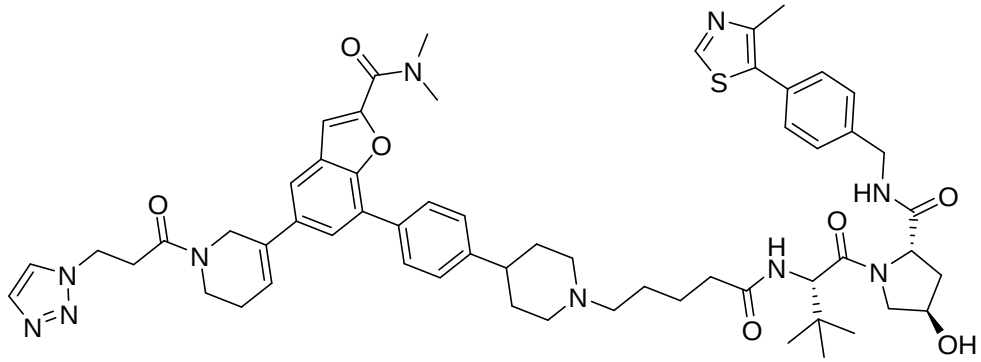
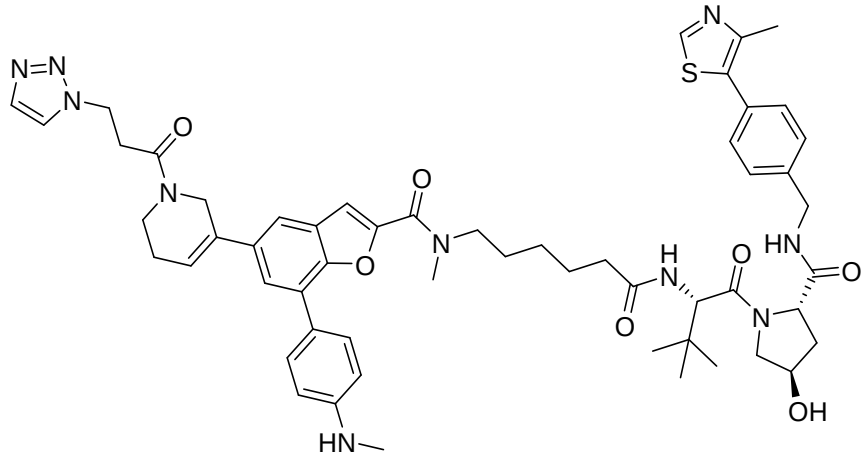
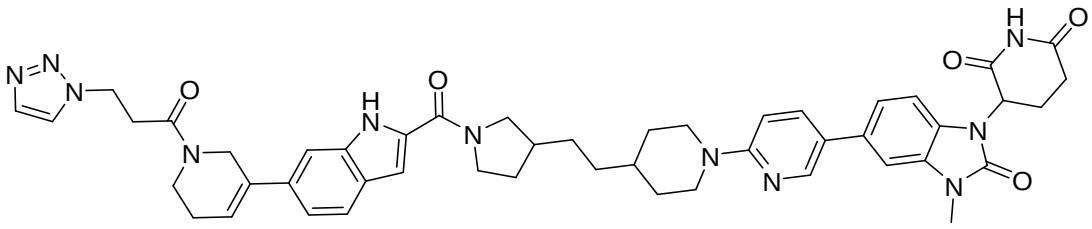
Tabla 1. Compuestos de ejemplo.

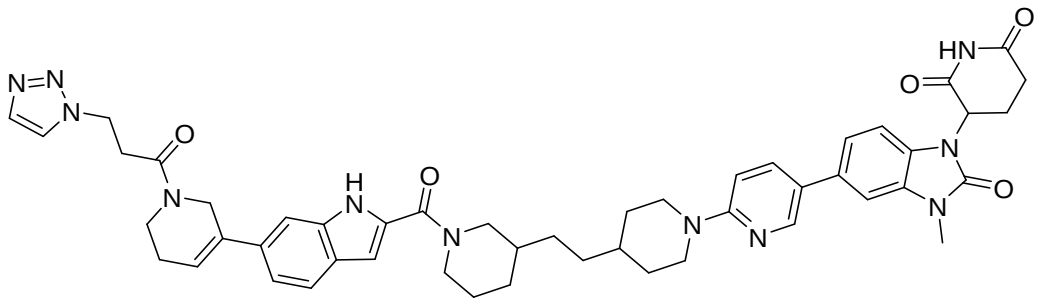
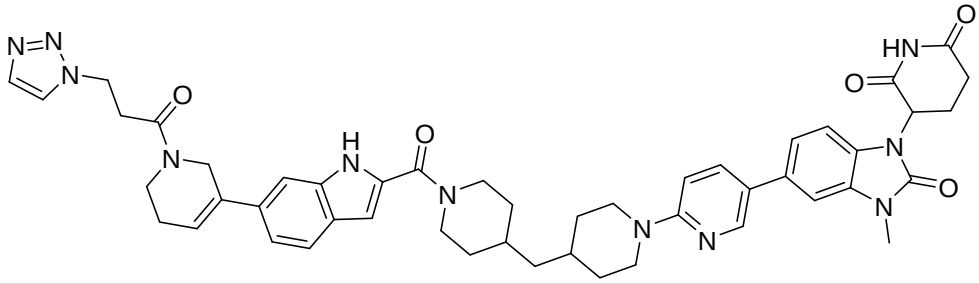
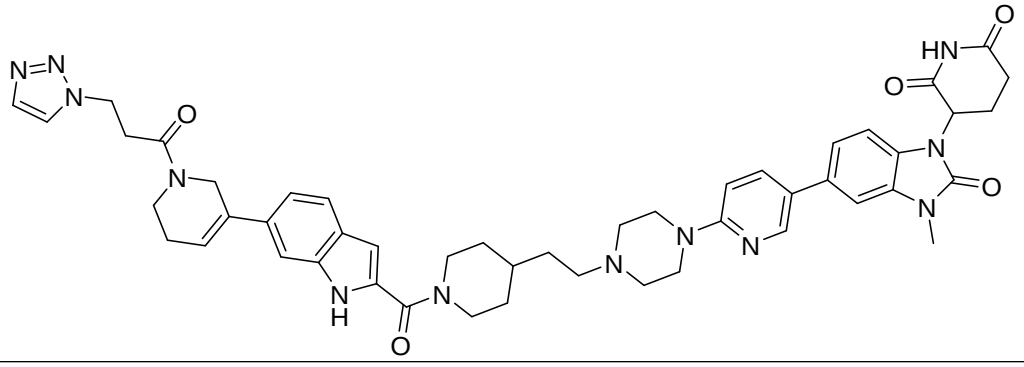
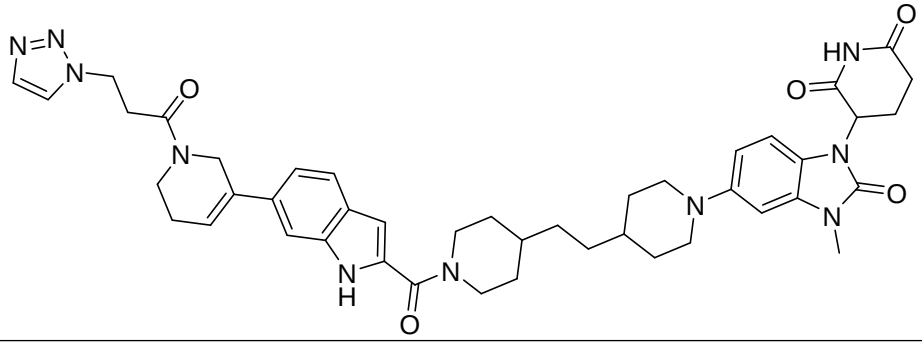
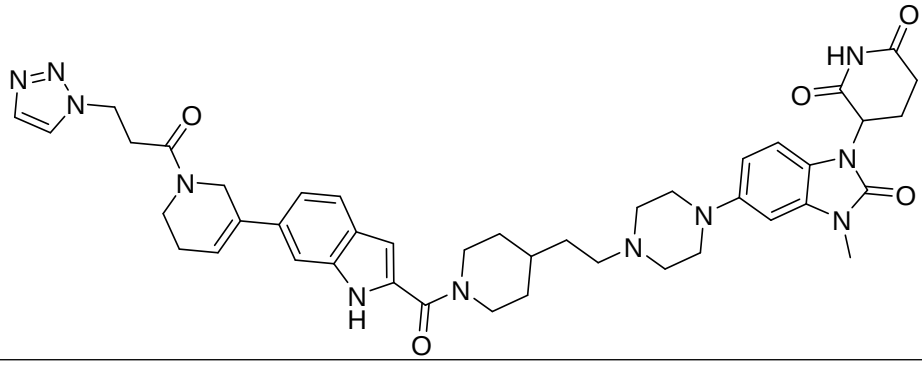
I-#	Estructura
I-1	

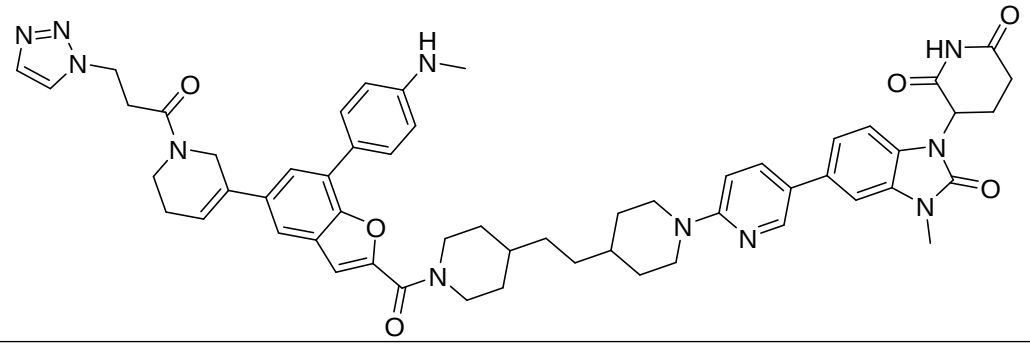
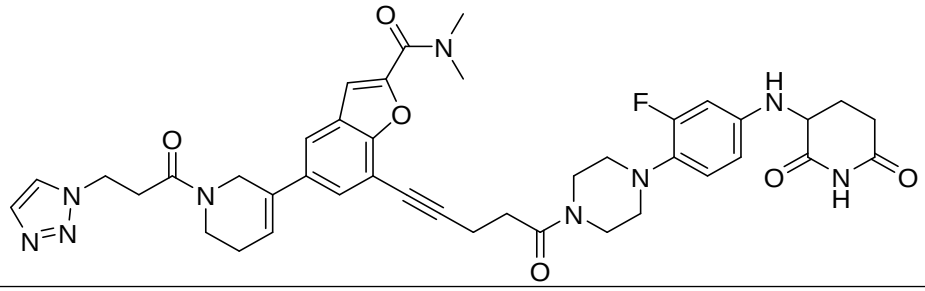
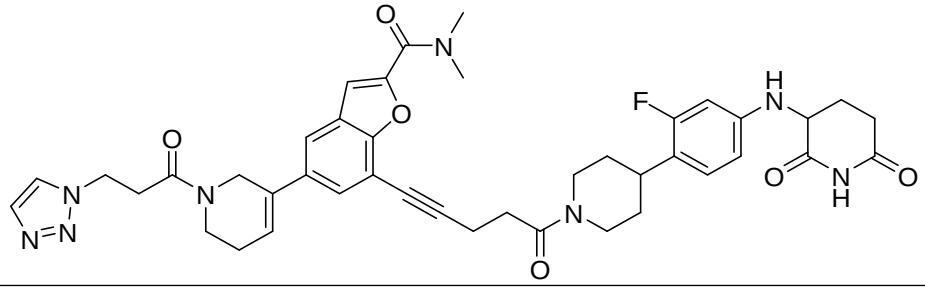
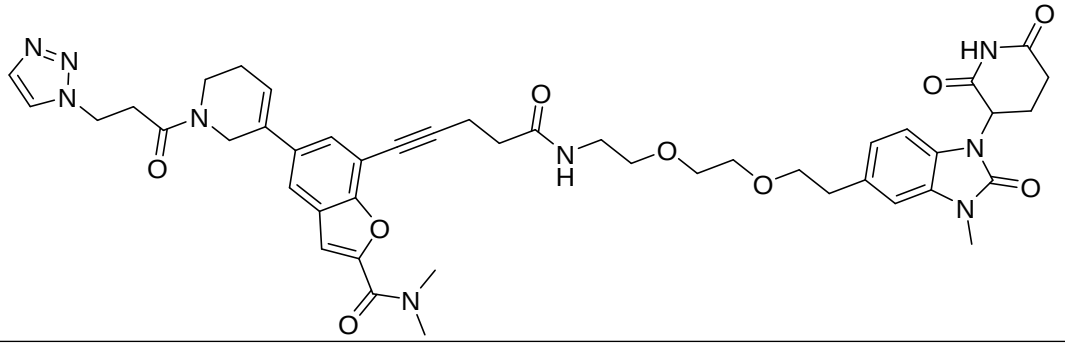
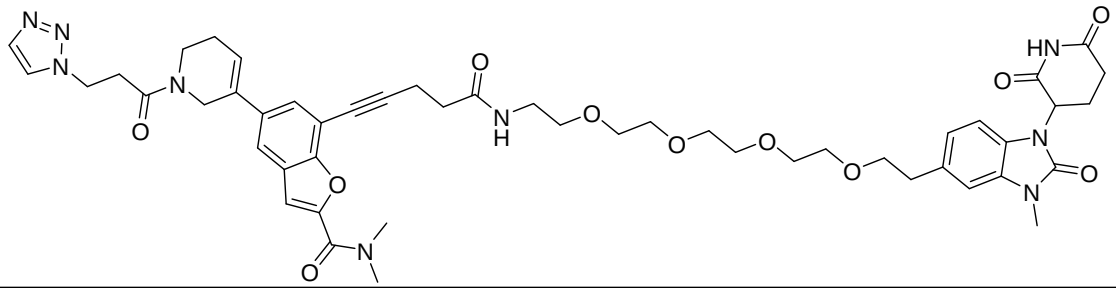
I-2	
I-3	
I-4	

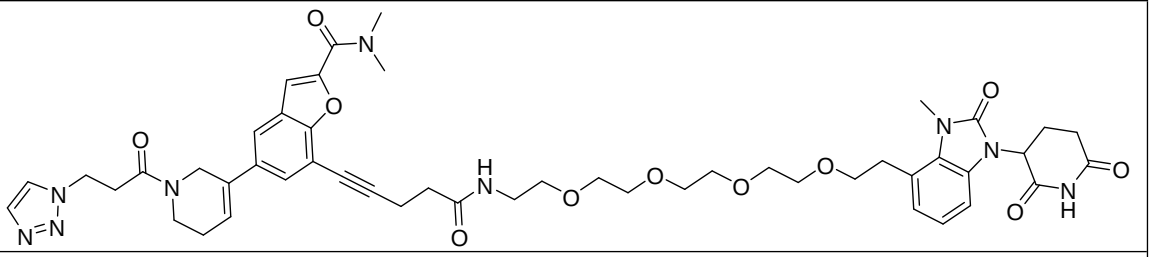
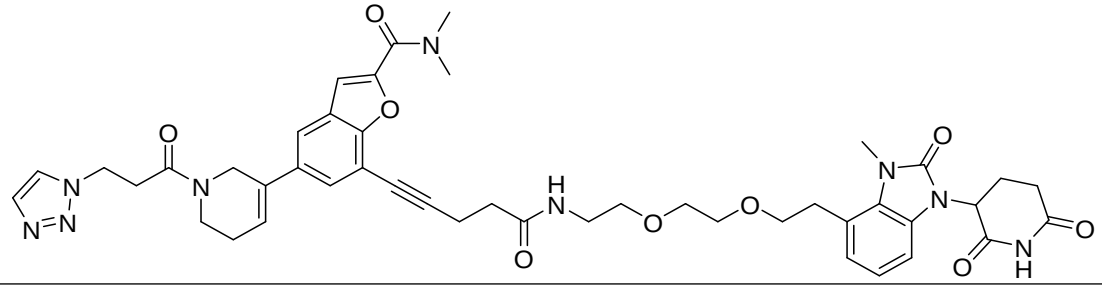
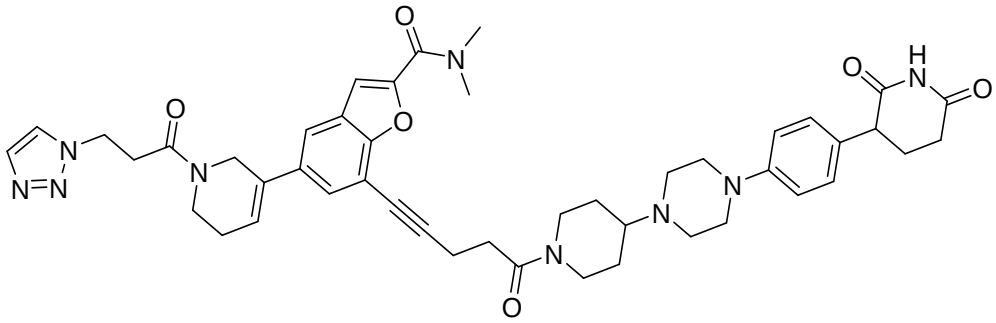
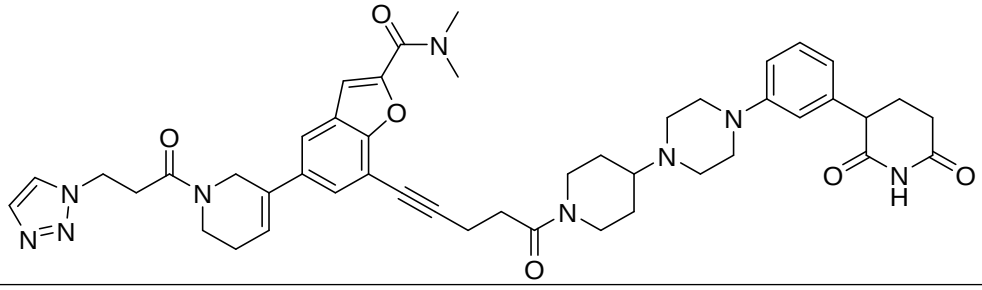
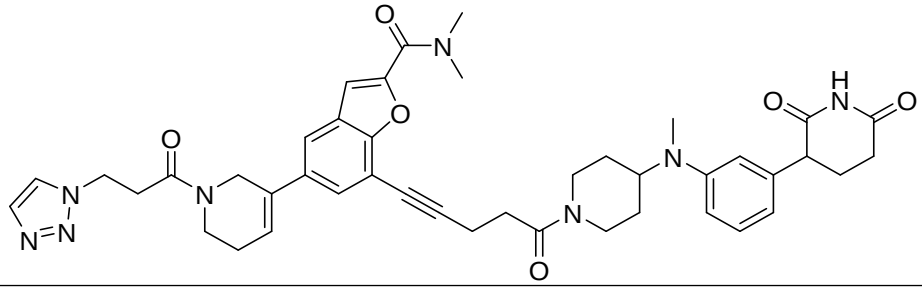
I-5	
I-6	
I-7	

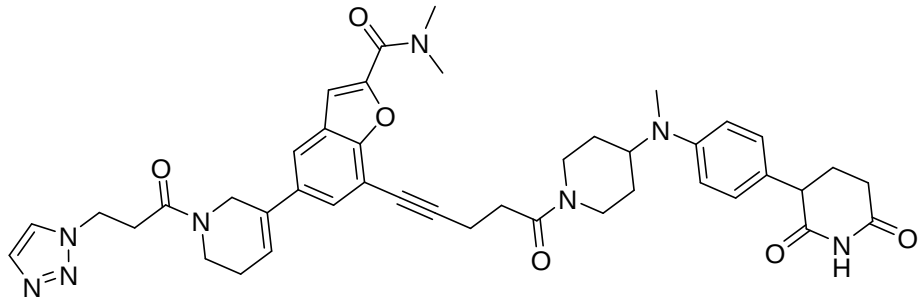
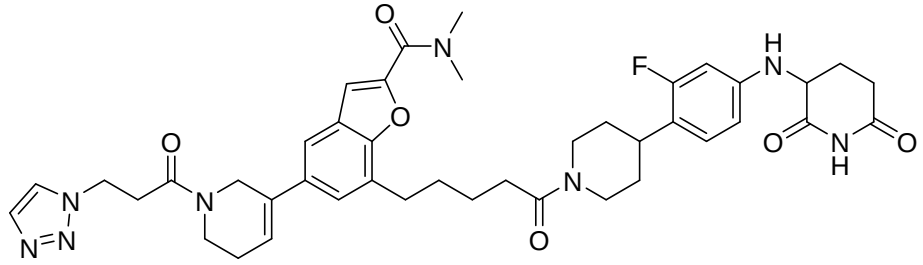
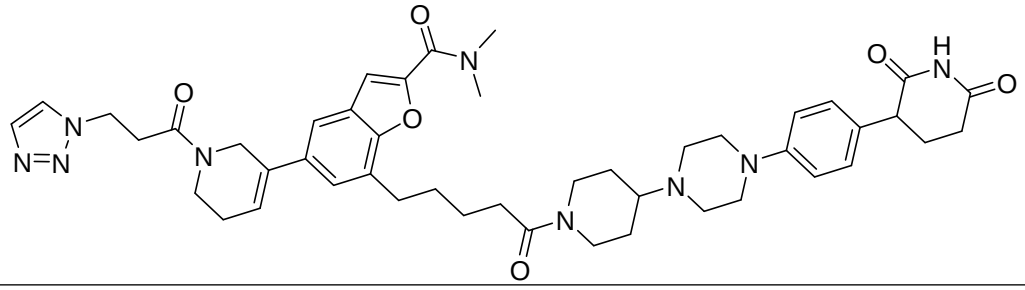
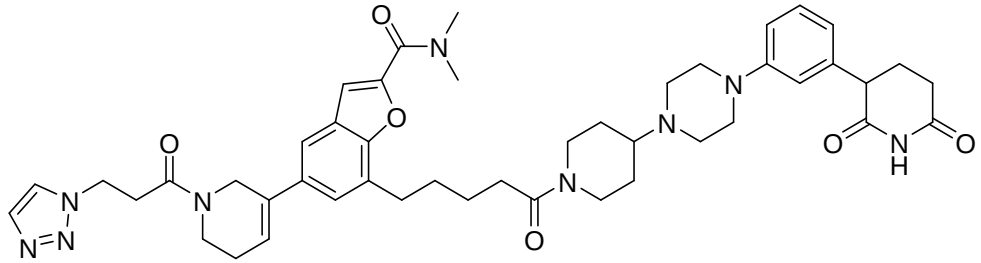
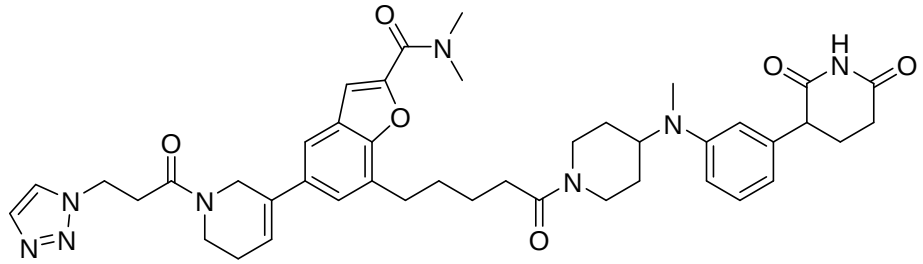
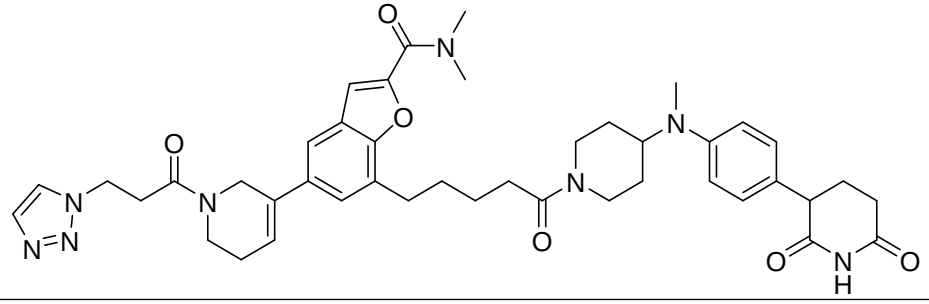
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

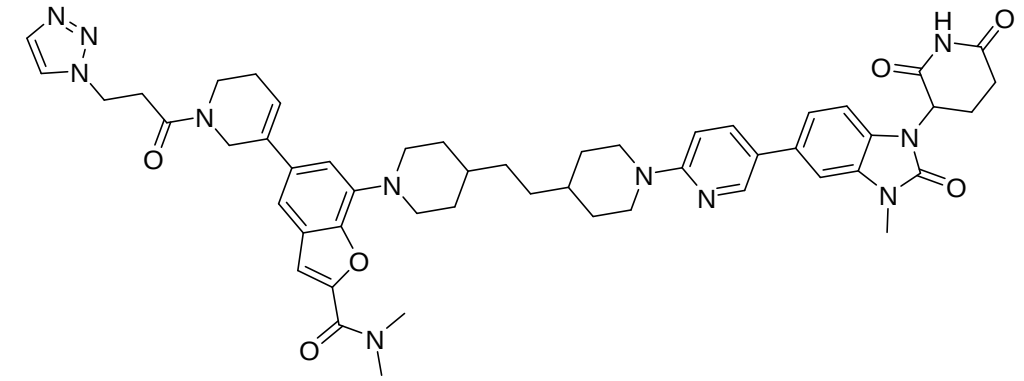
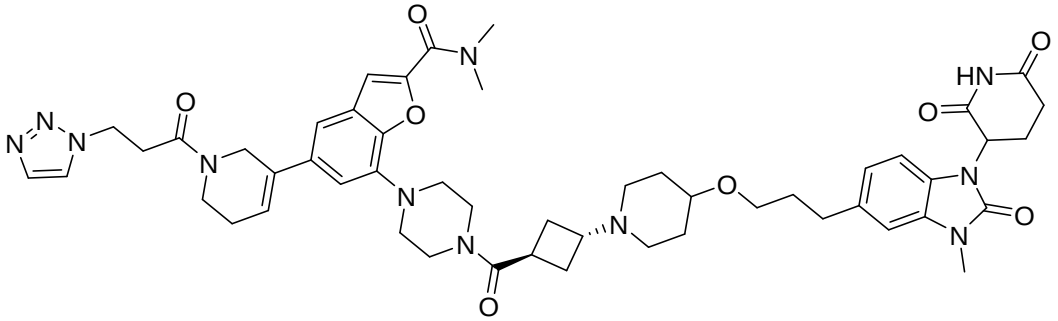
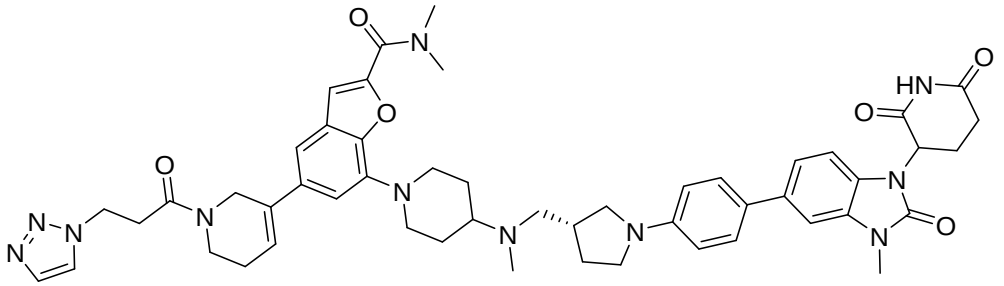
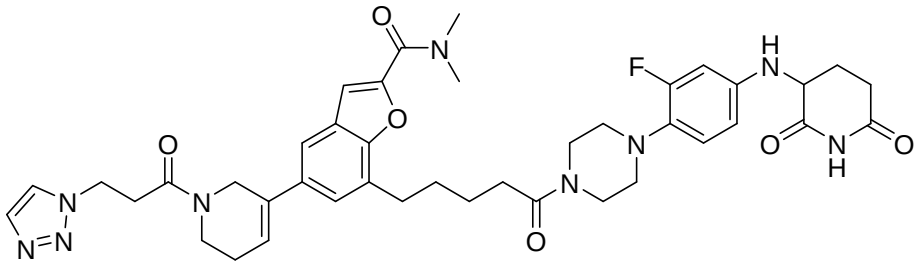
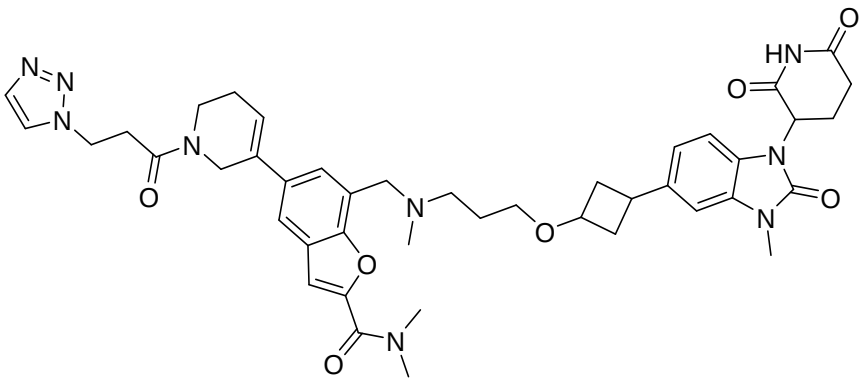
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

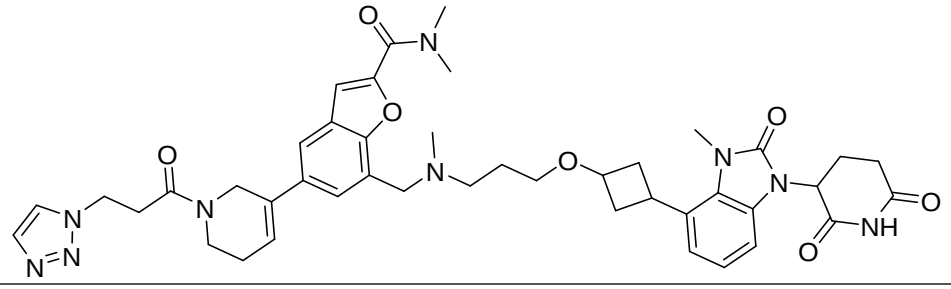
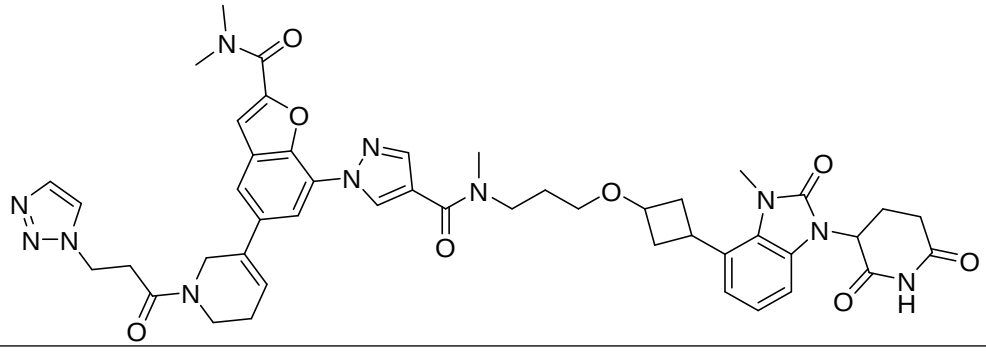
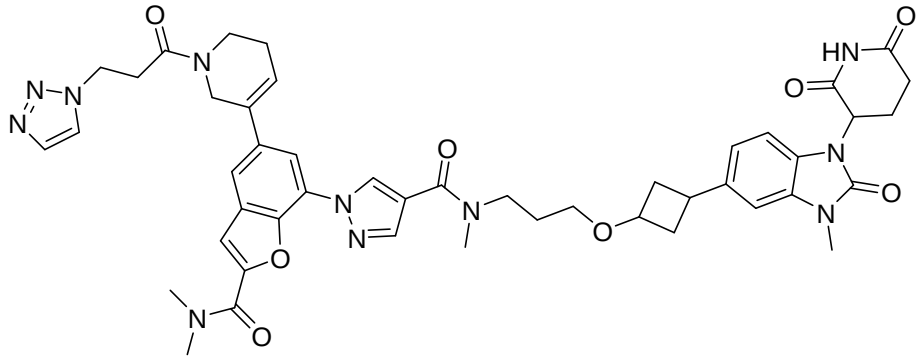
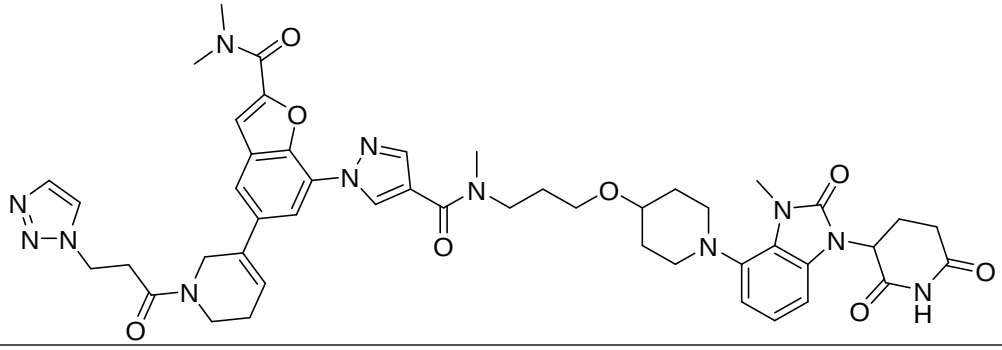
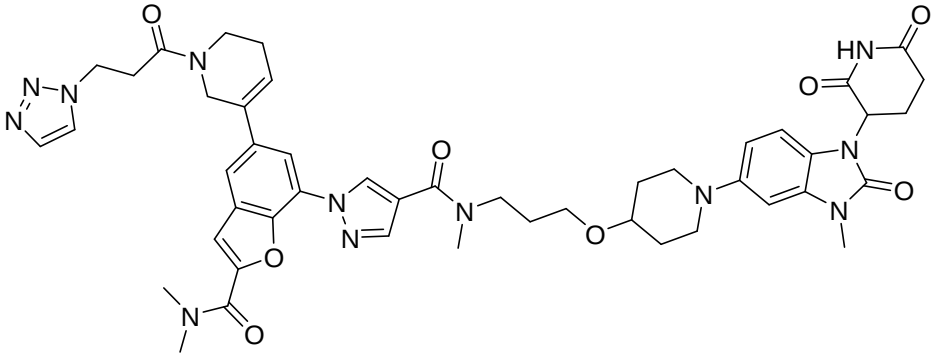
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

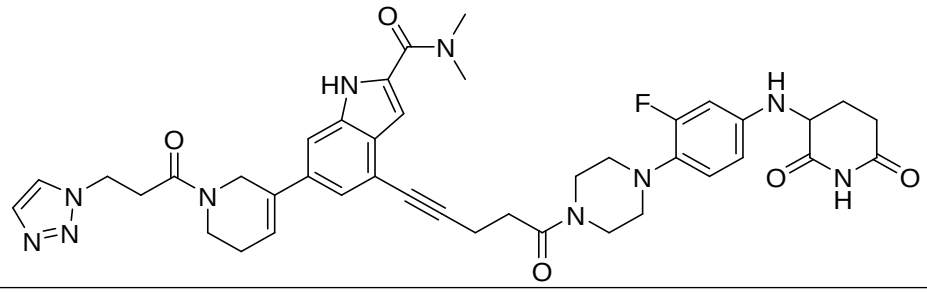
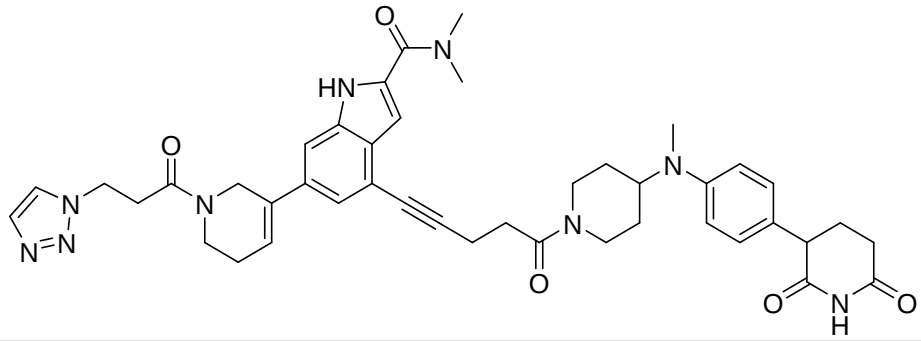
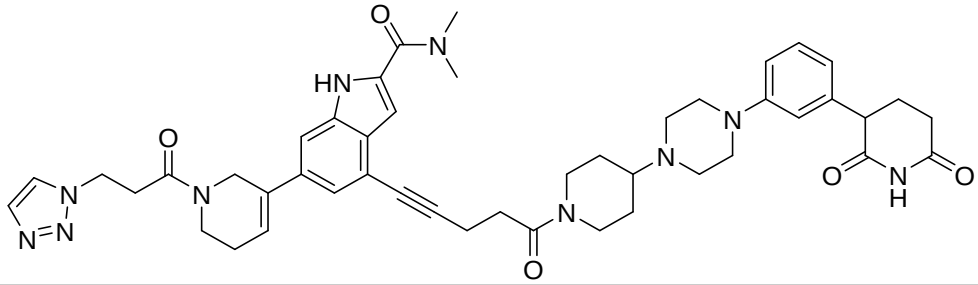
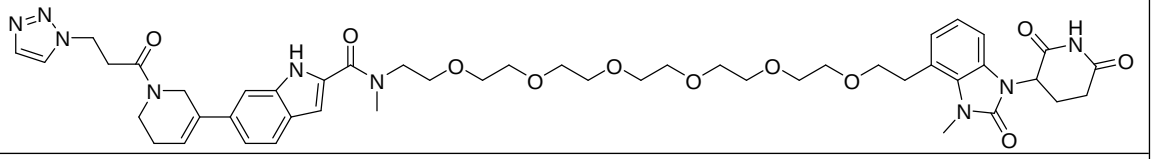
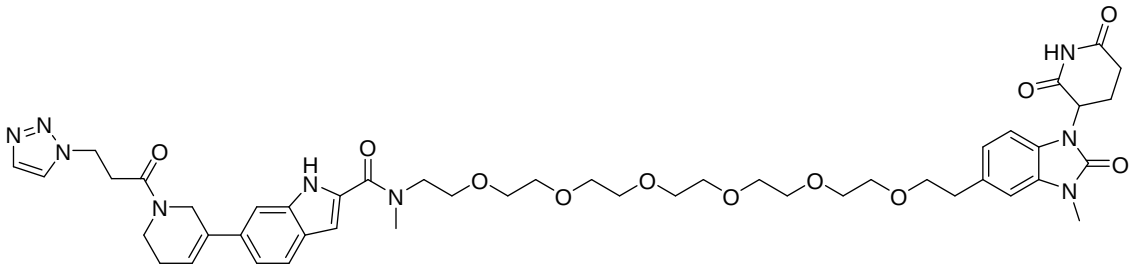
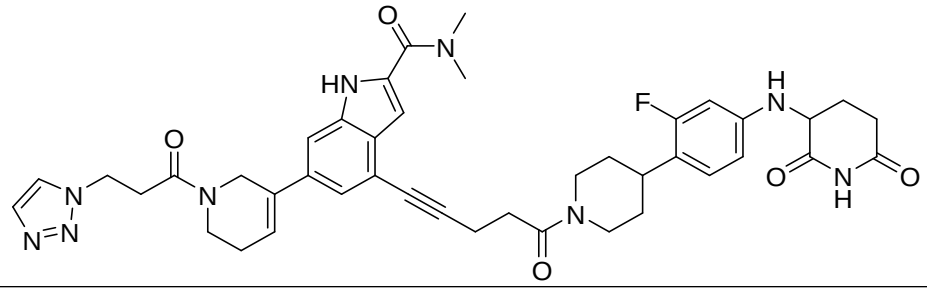
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

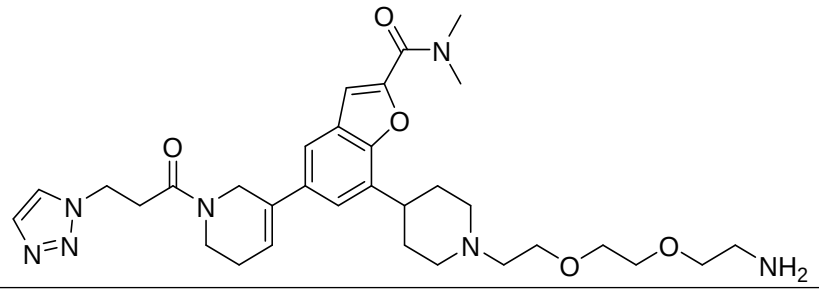
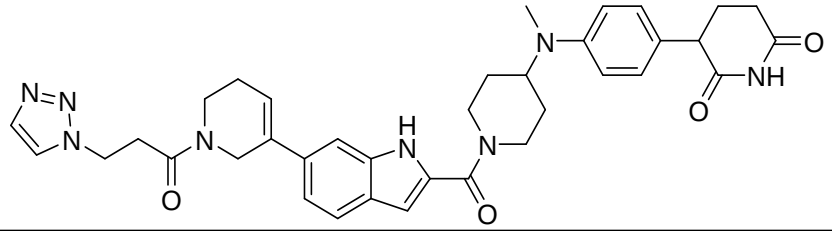
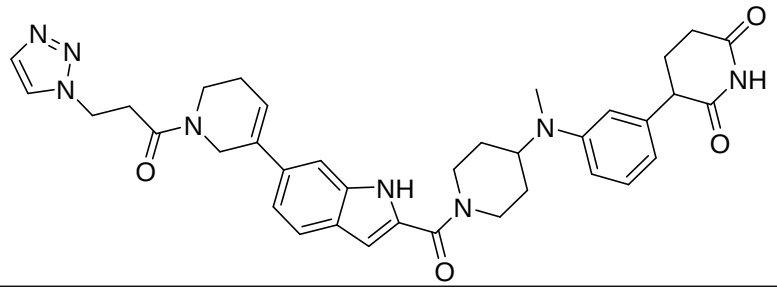
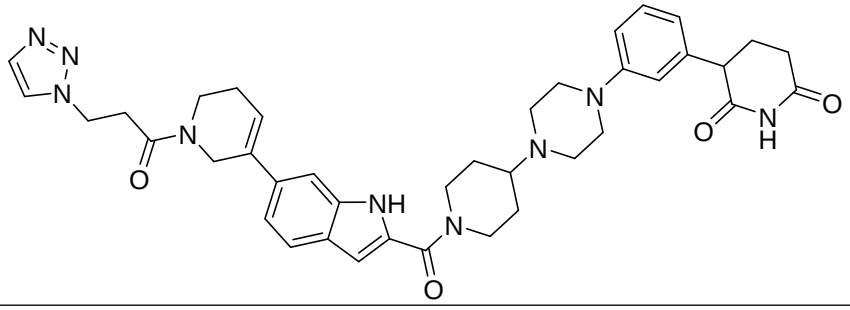
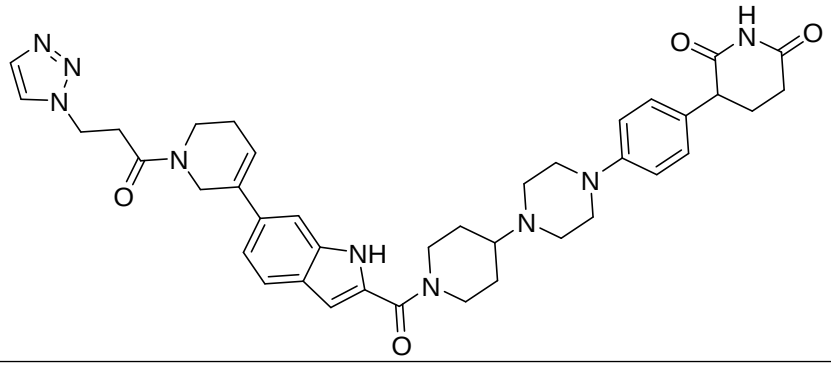
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

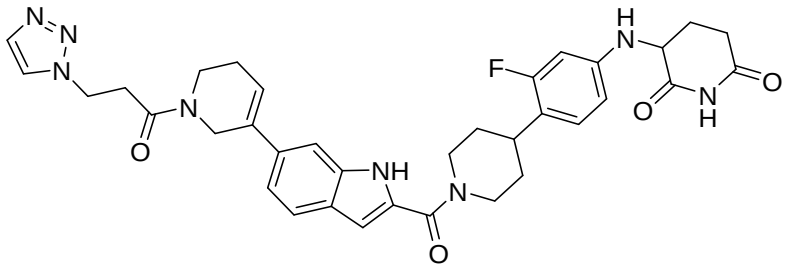
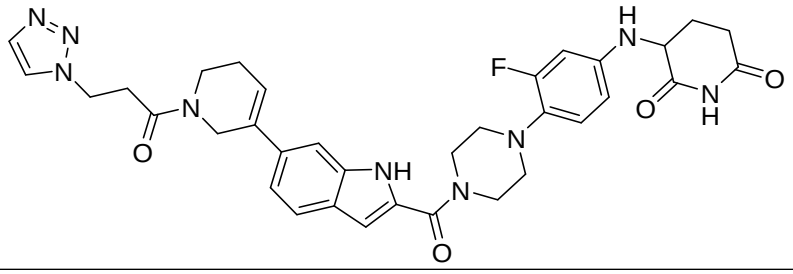
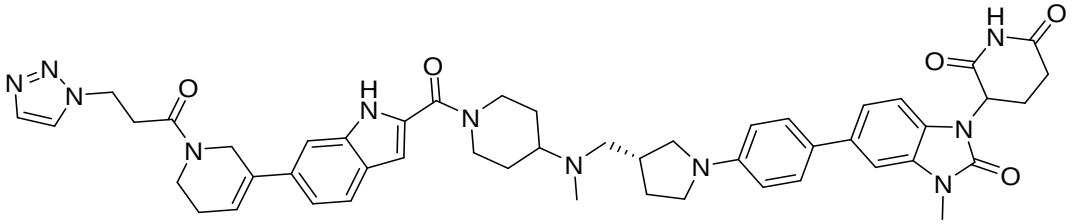
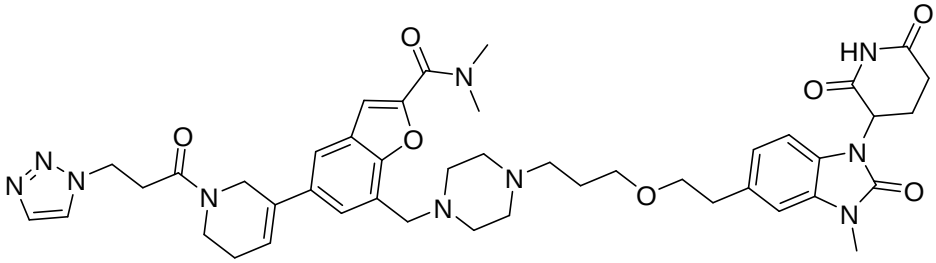
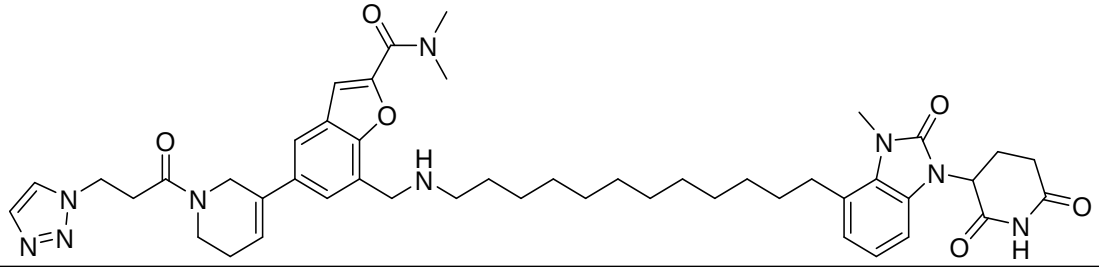
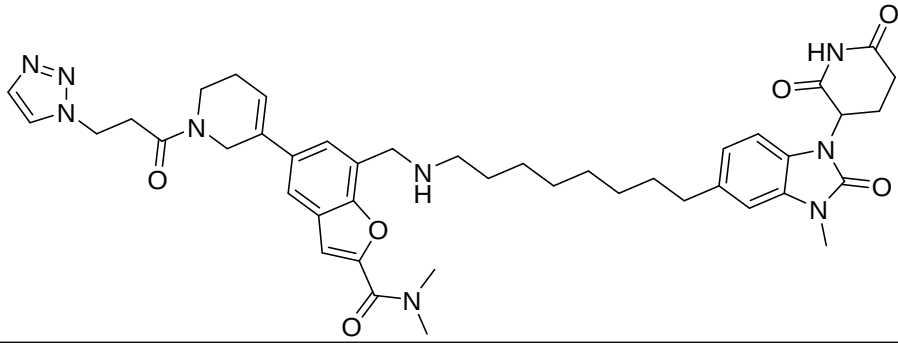
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

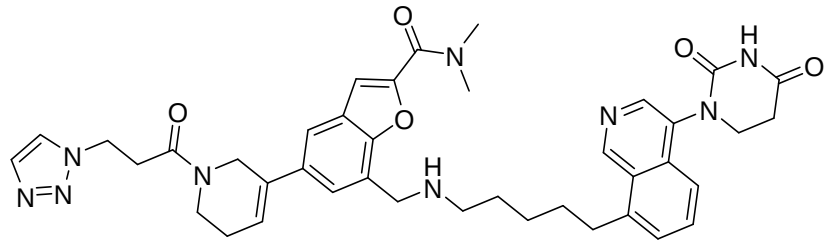
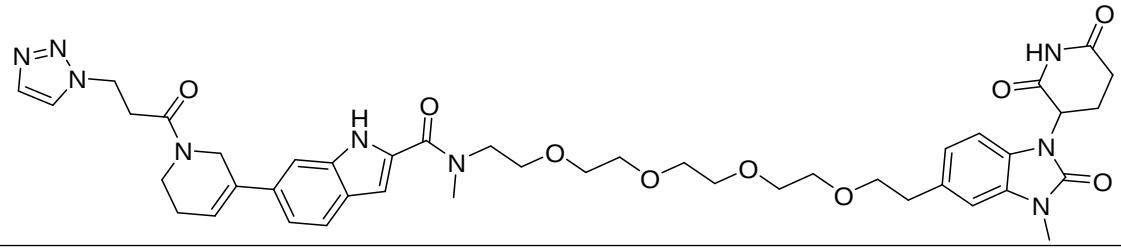
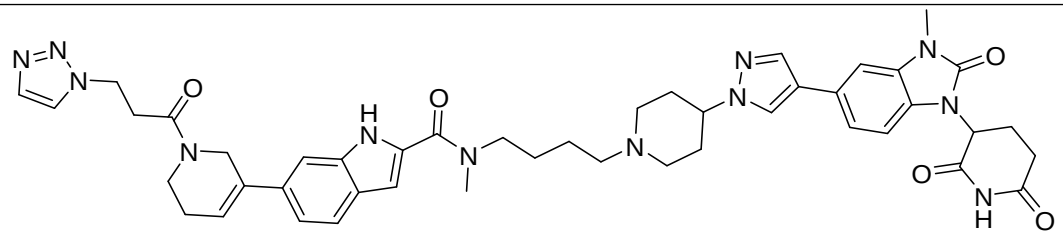
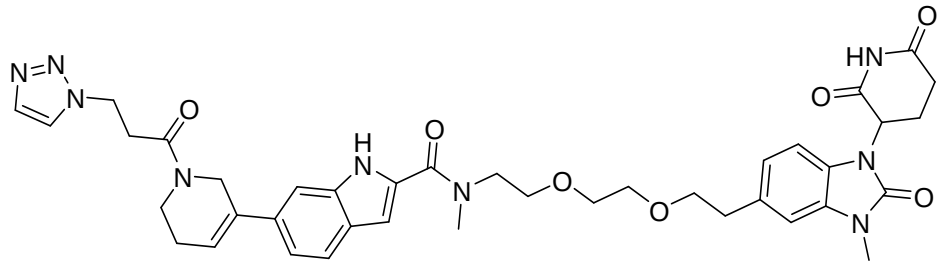
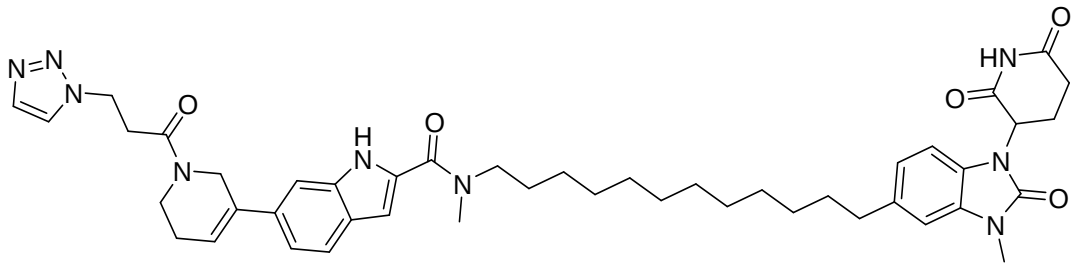
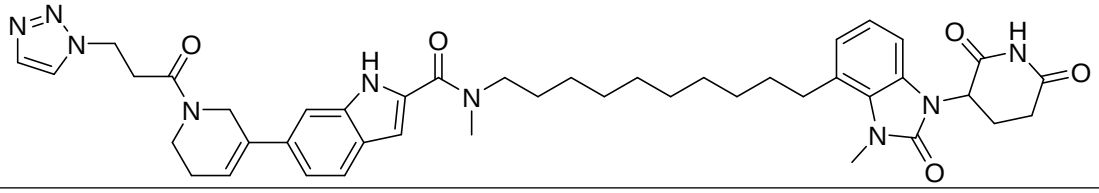
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

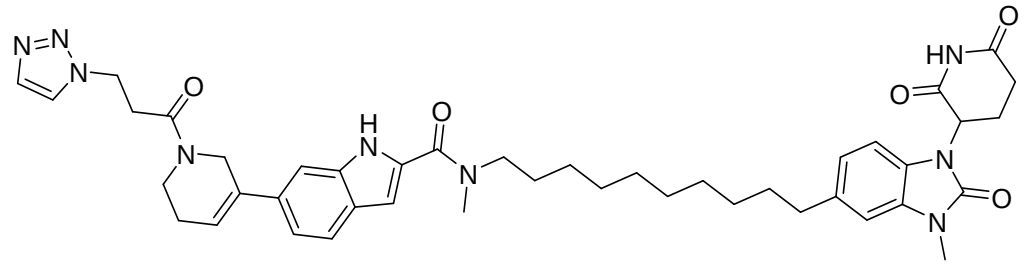
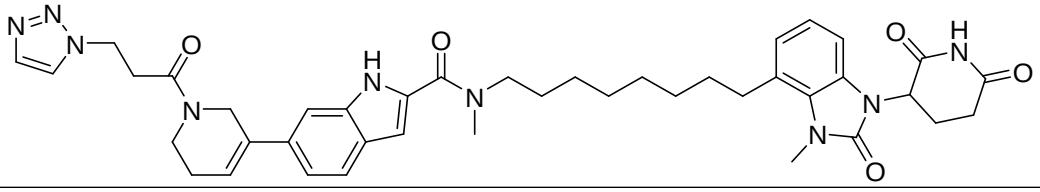
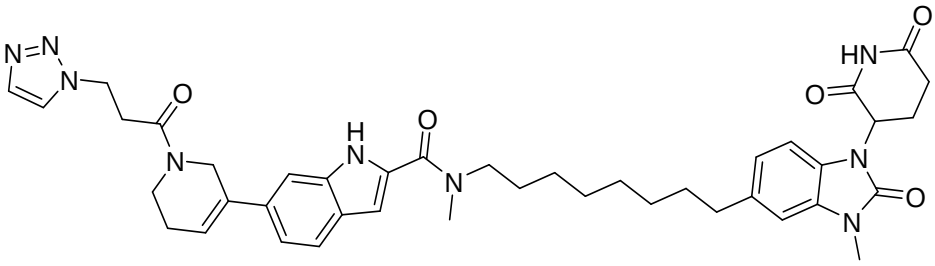
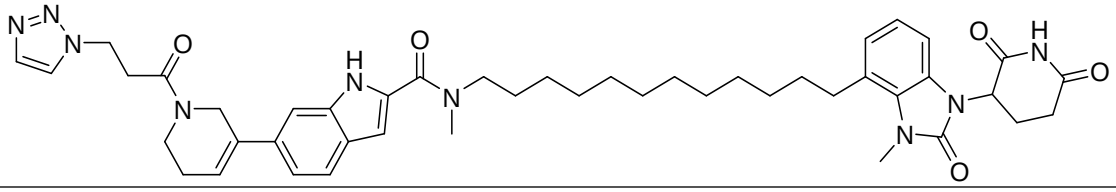
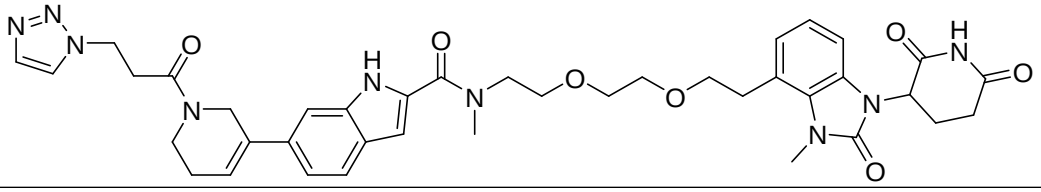
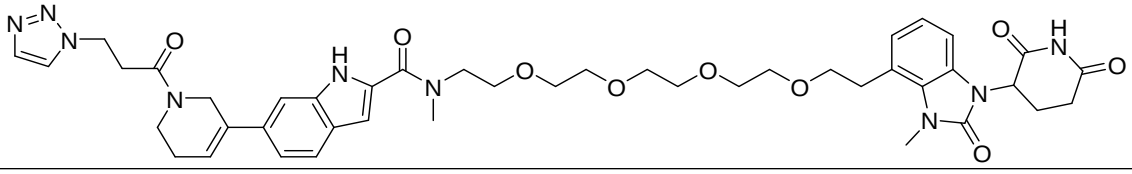
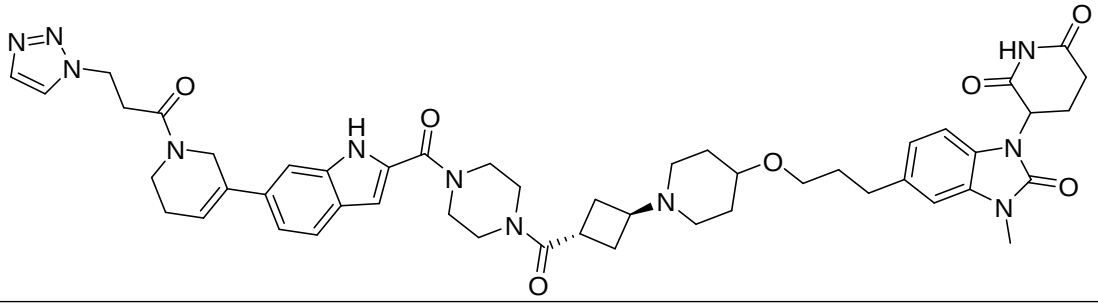
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

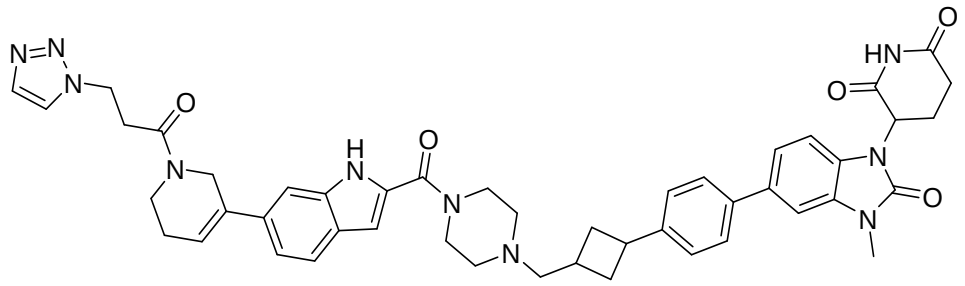
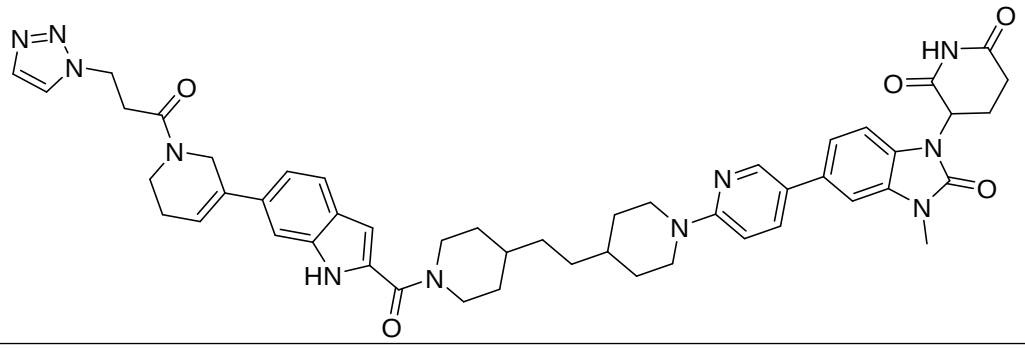
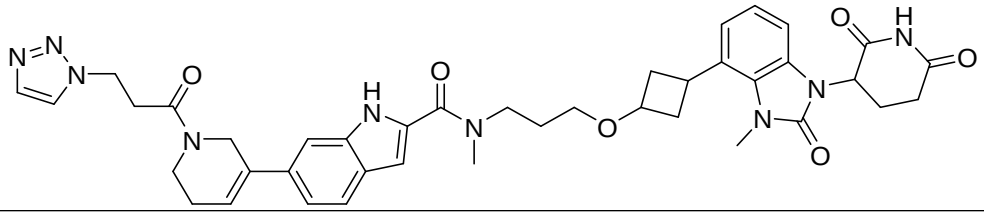
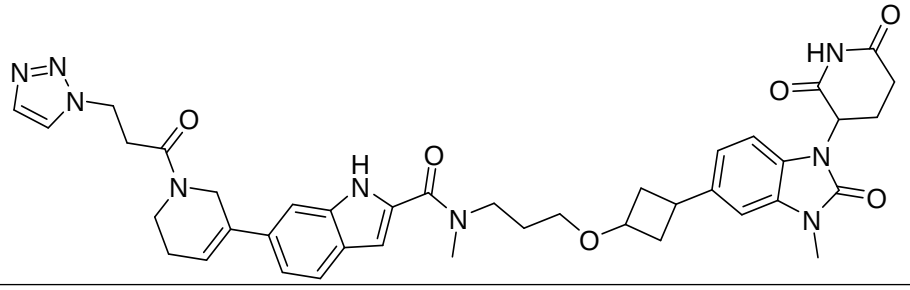
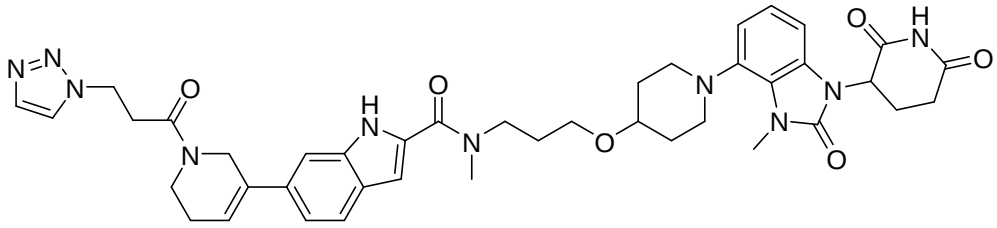
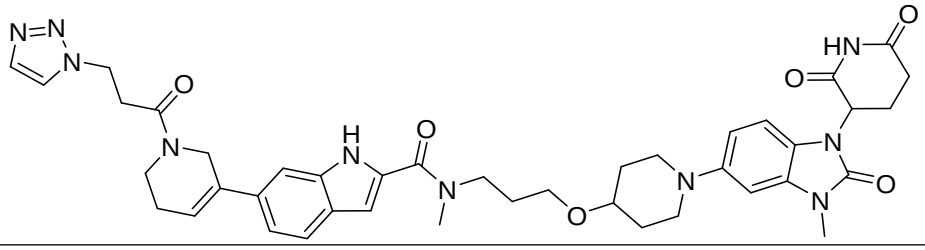
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	

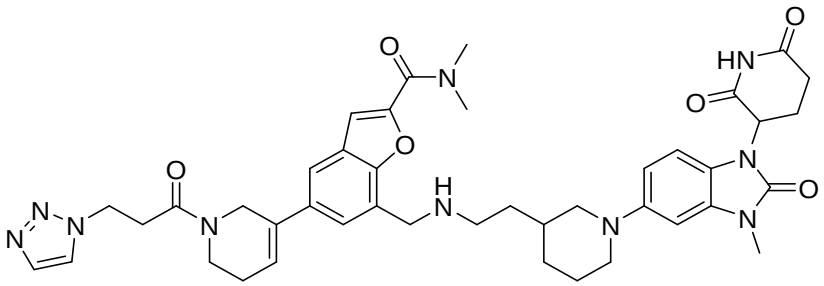
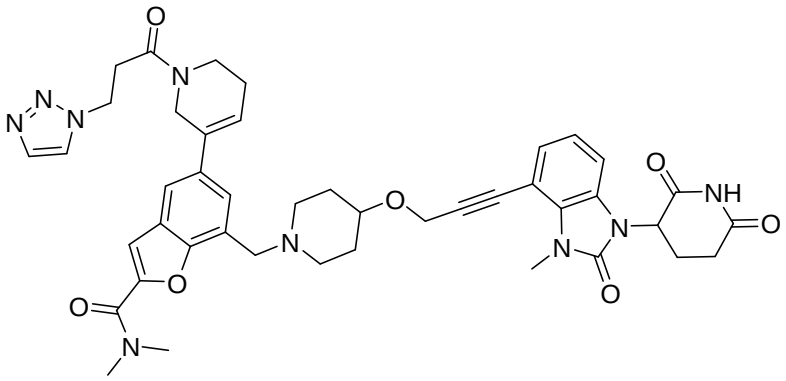
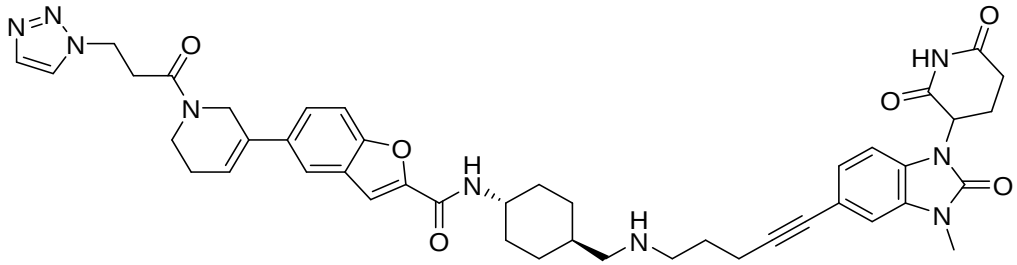
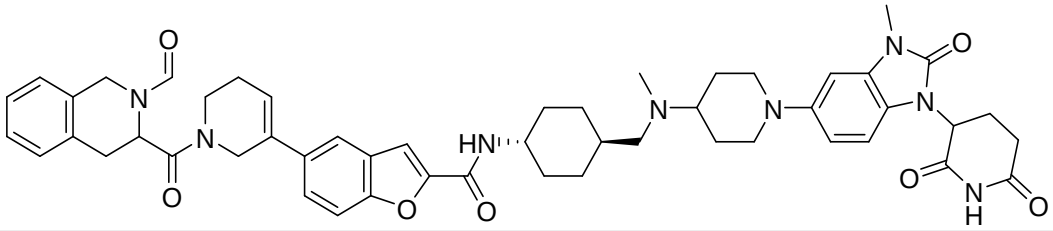
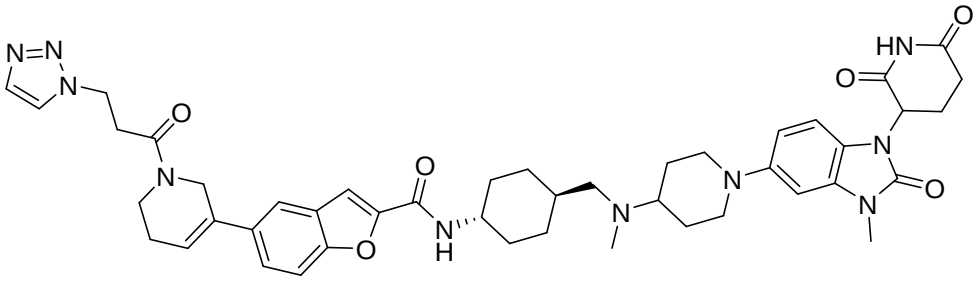
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	

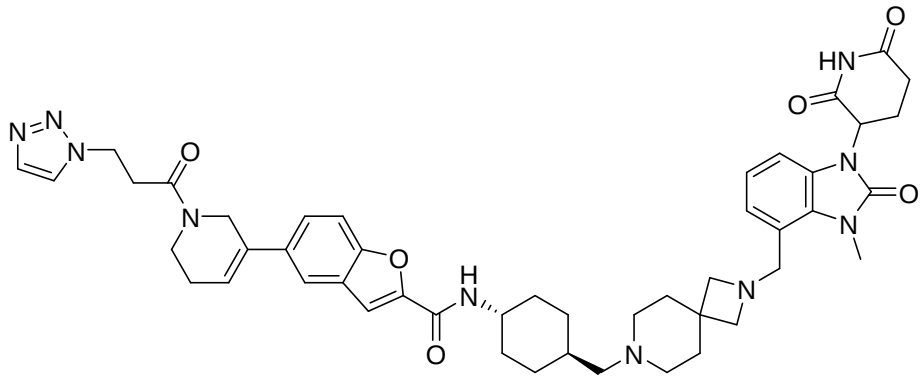
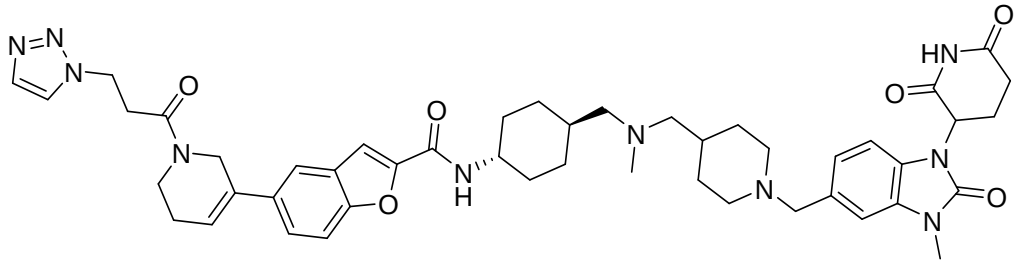
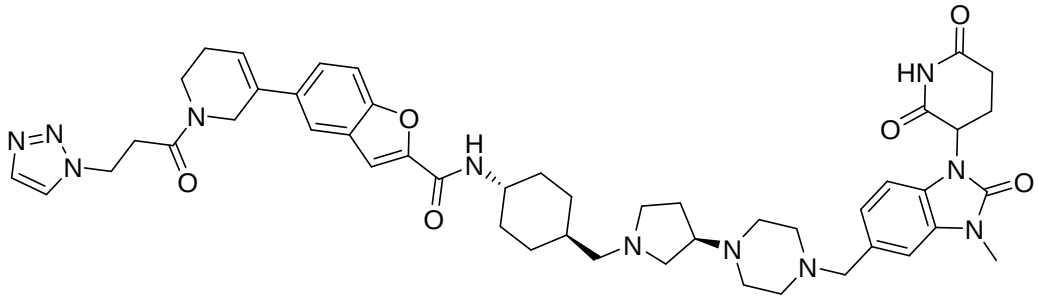
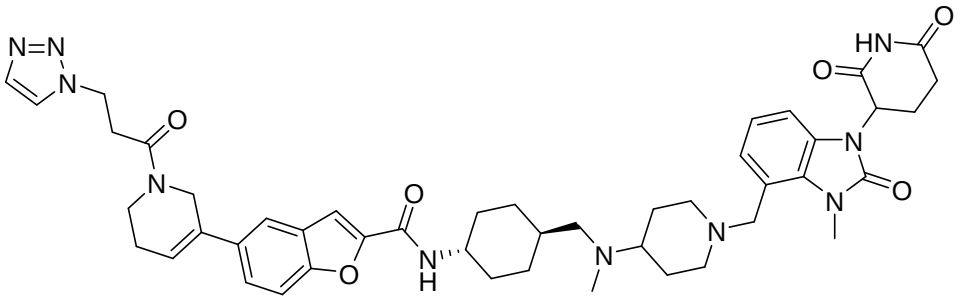
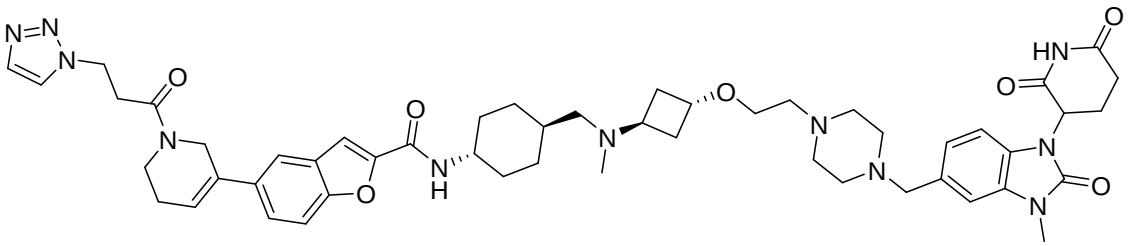
I-58	
I-59	
I-60	
I-62	
I-63	
I-64	

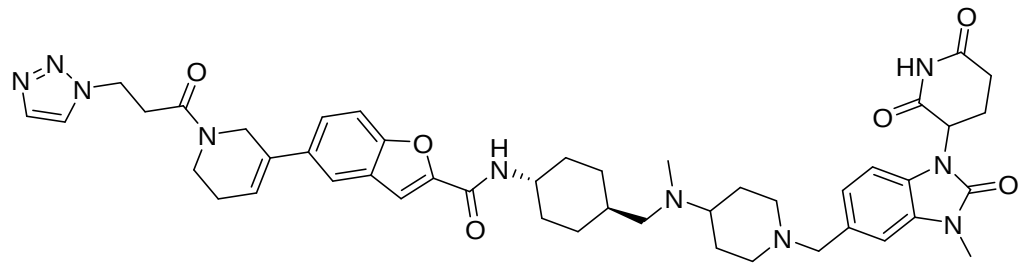
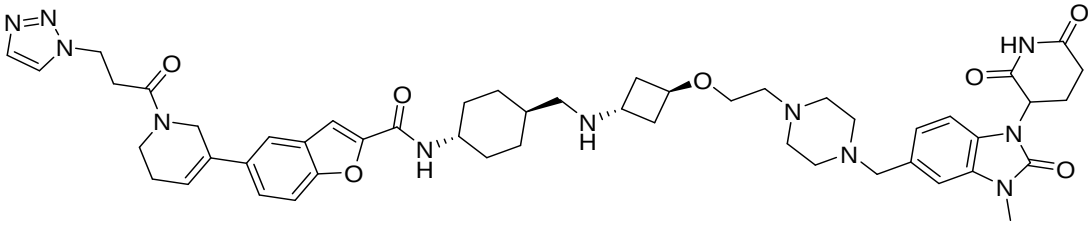
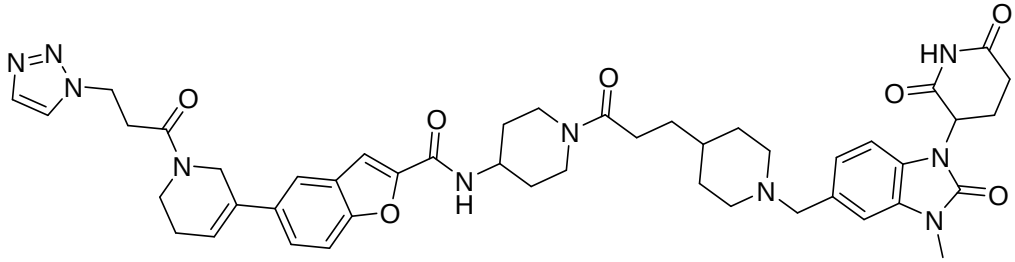
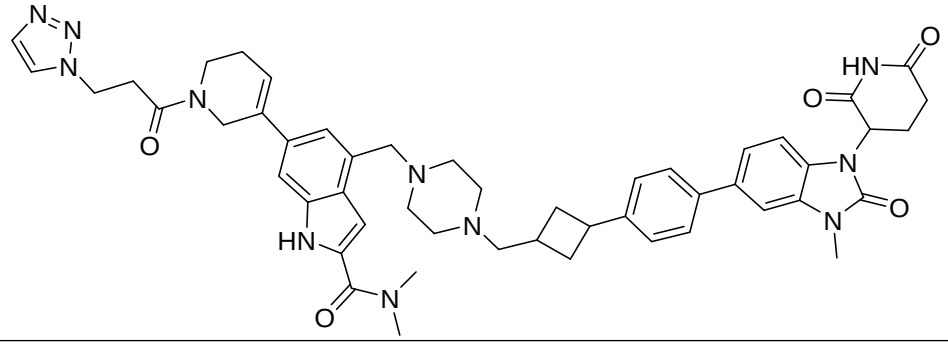
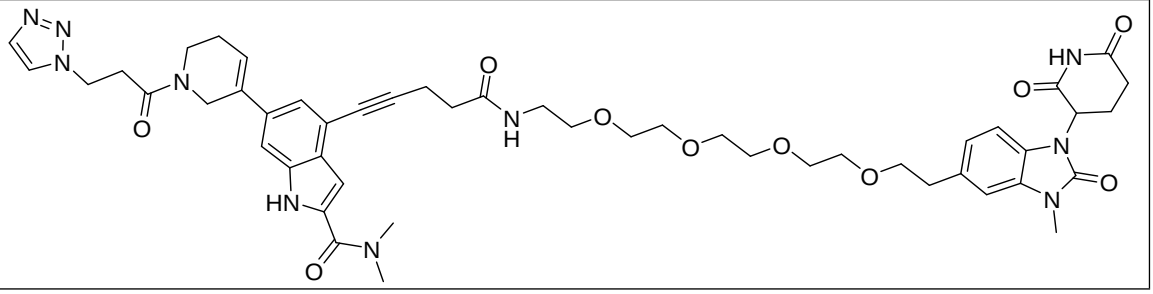
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

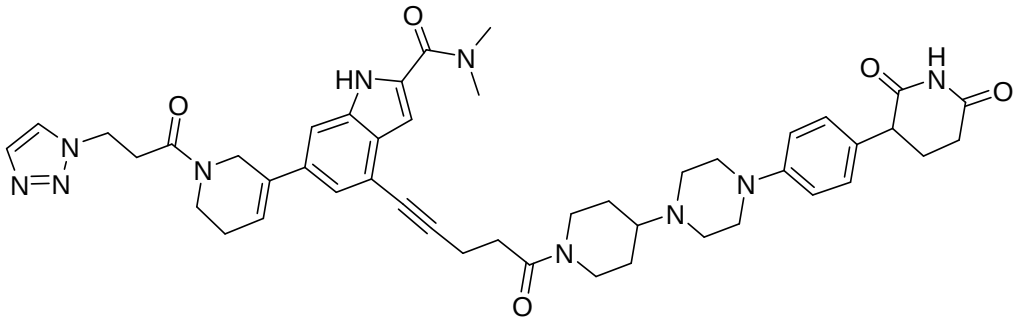
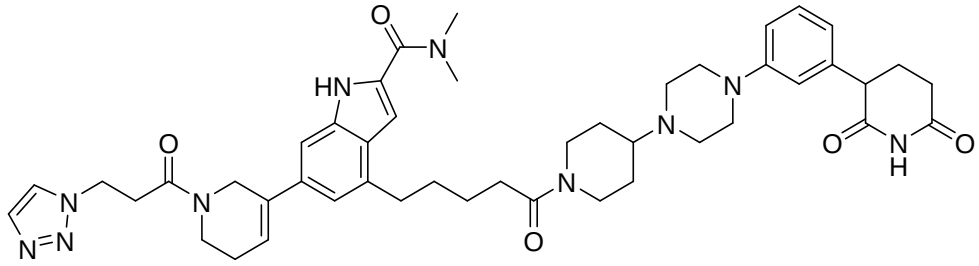
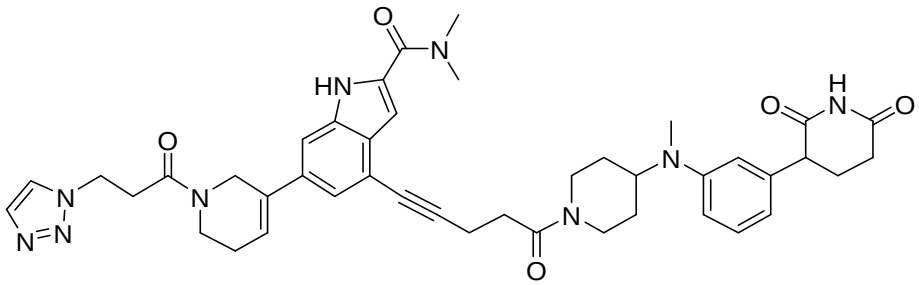
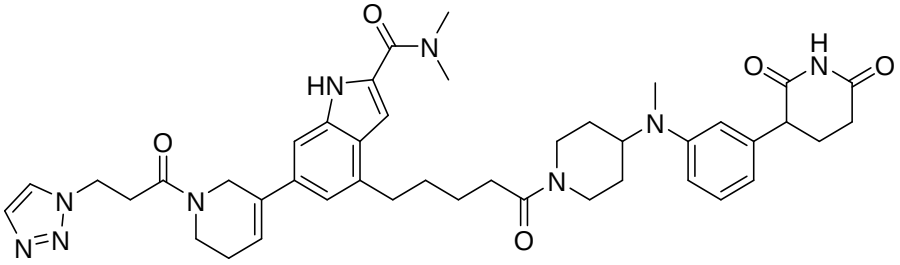
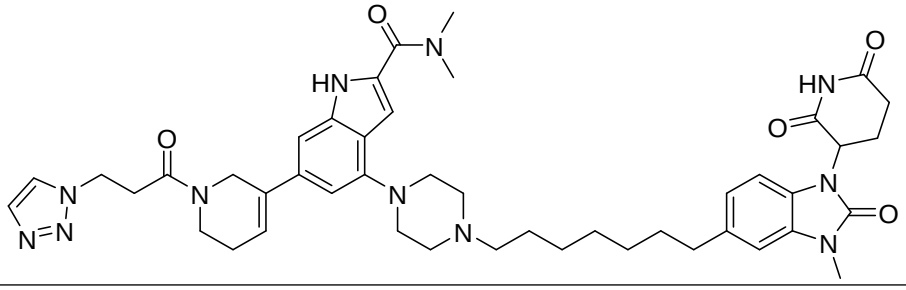
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	

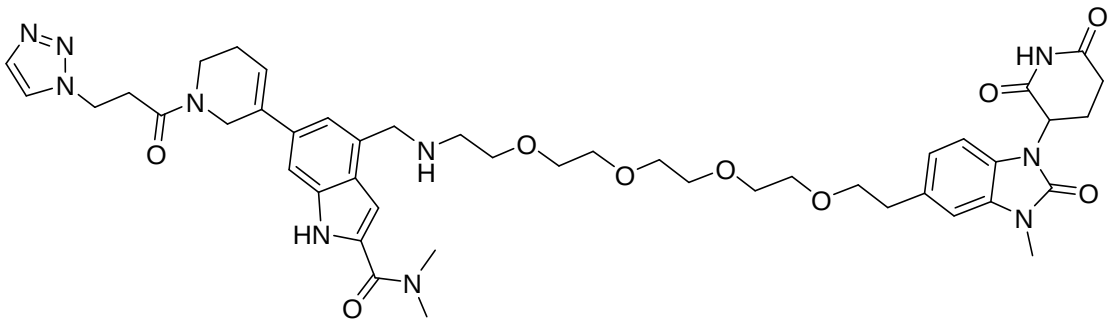
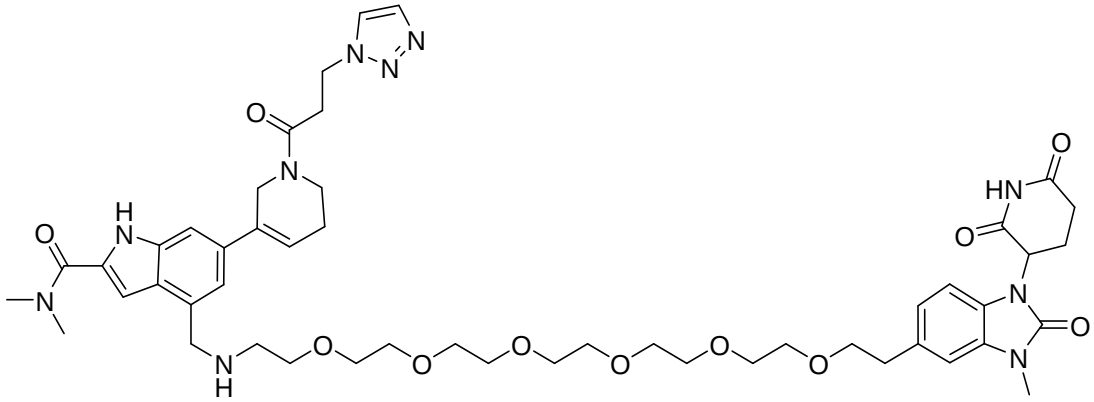
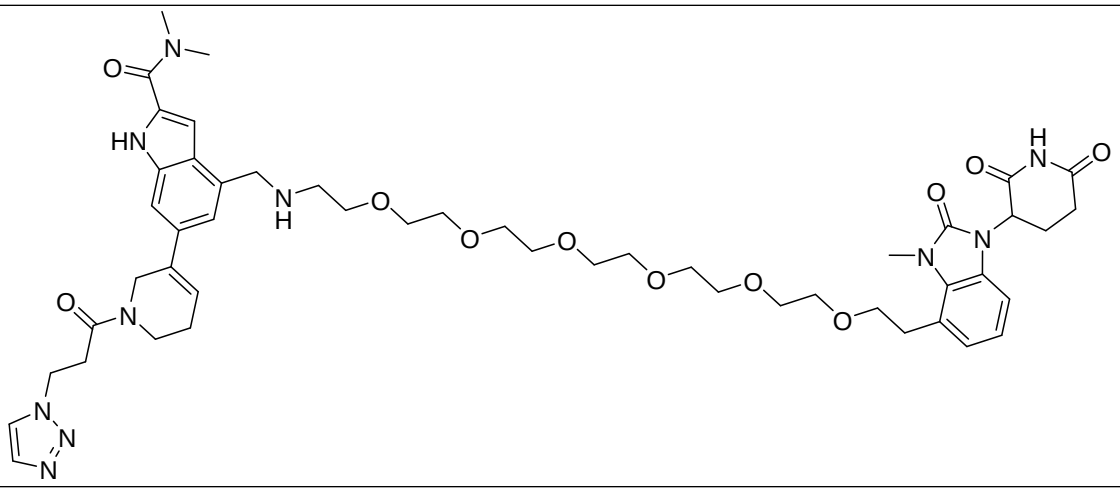
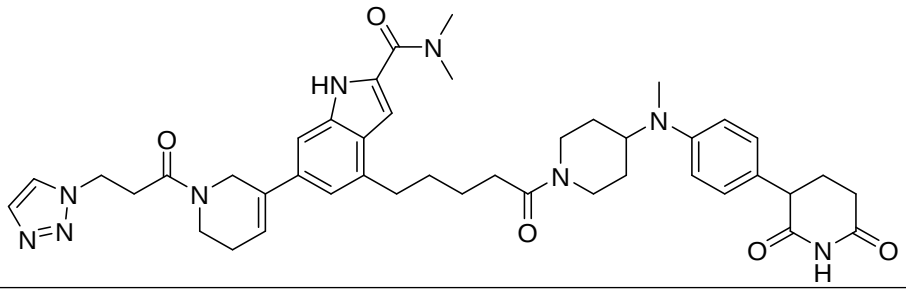
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	

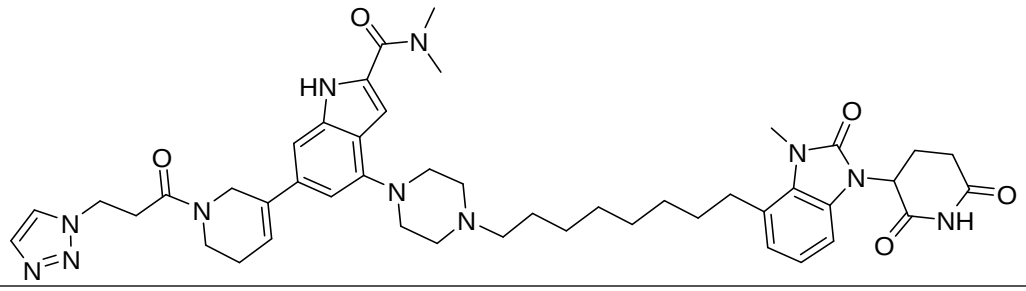
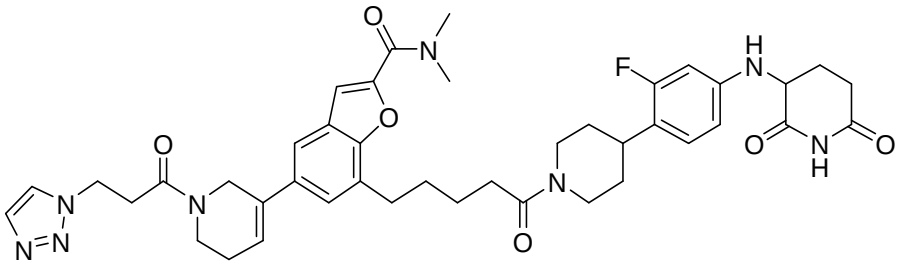
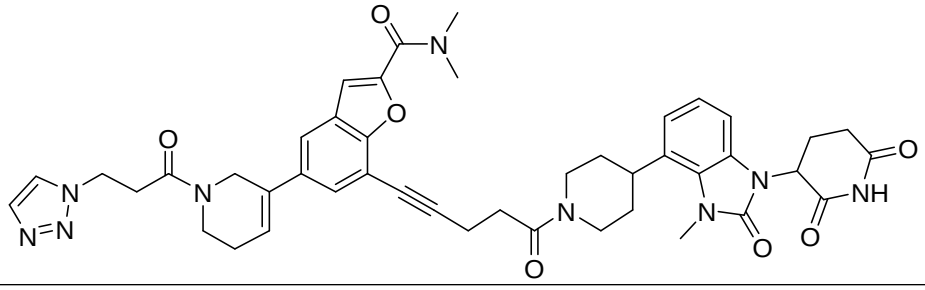
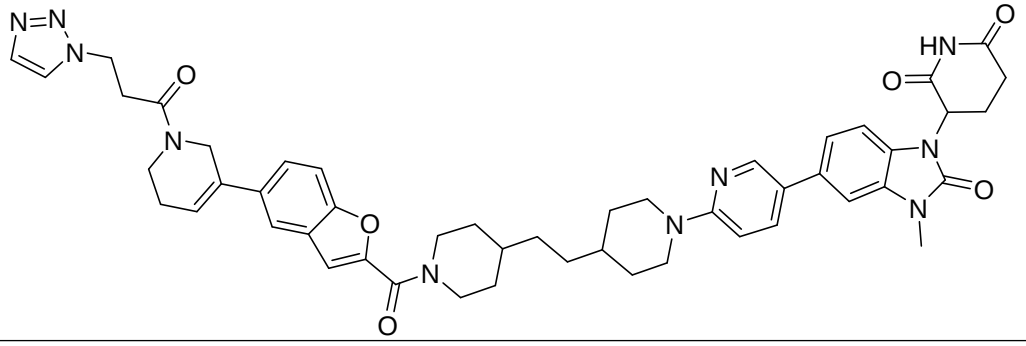
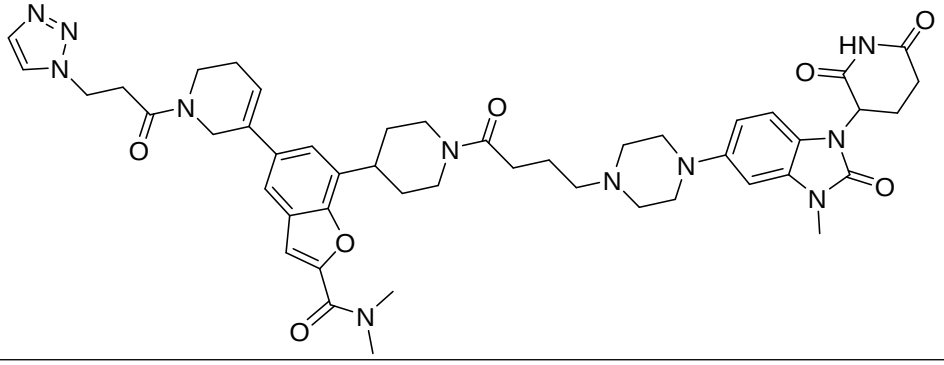
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	

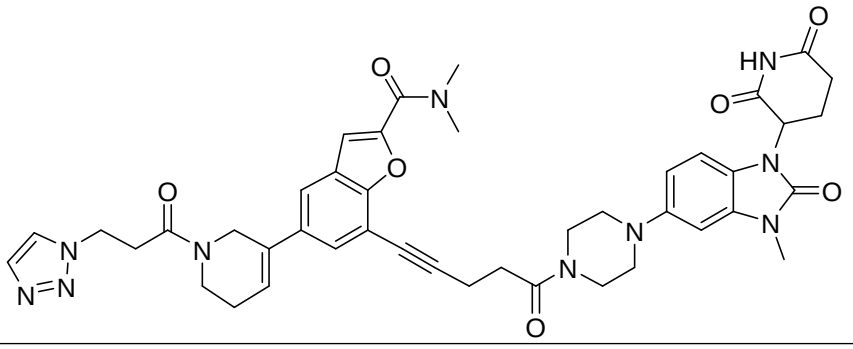
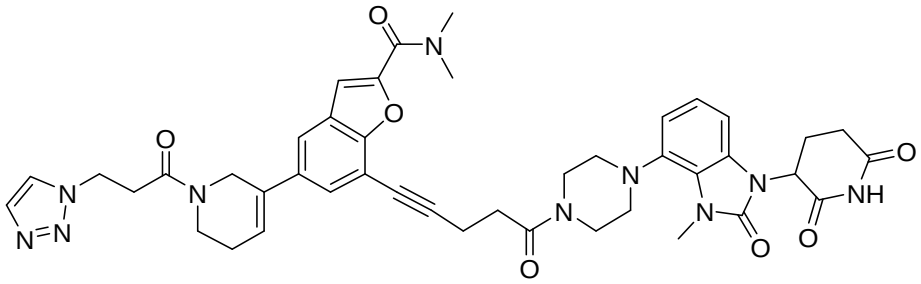
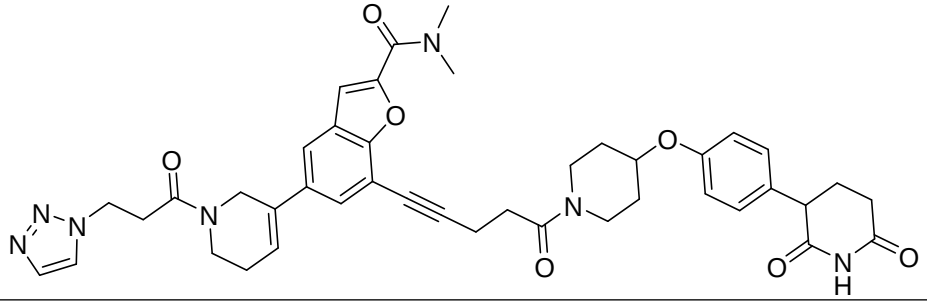
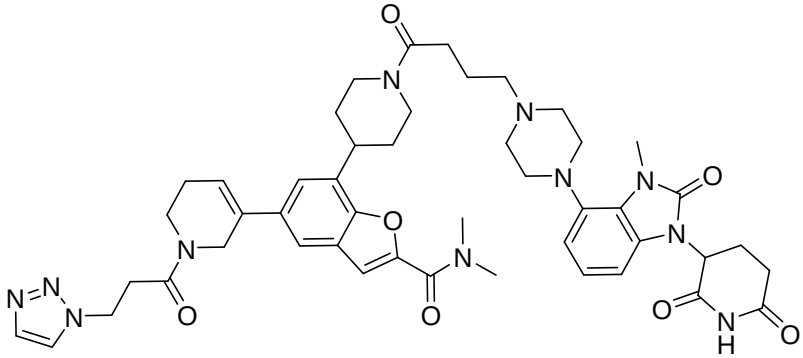
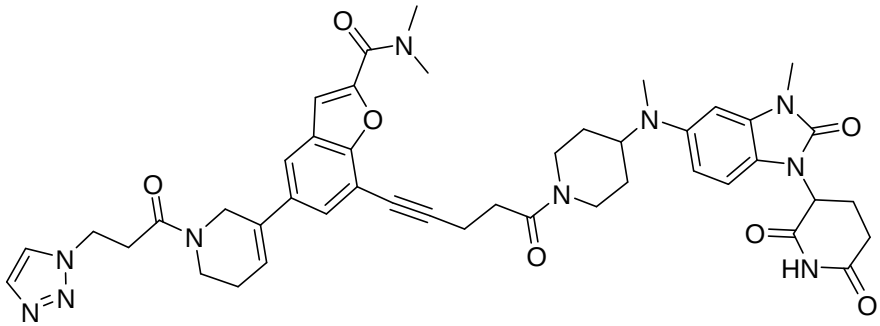
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	

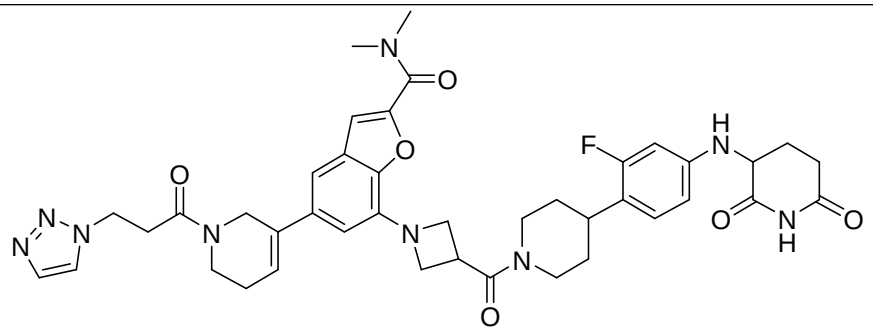
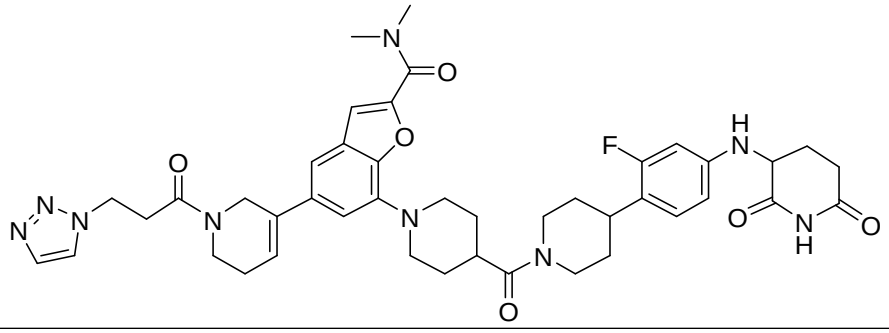
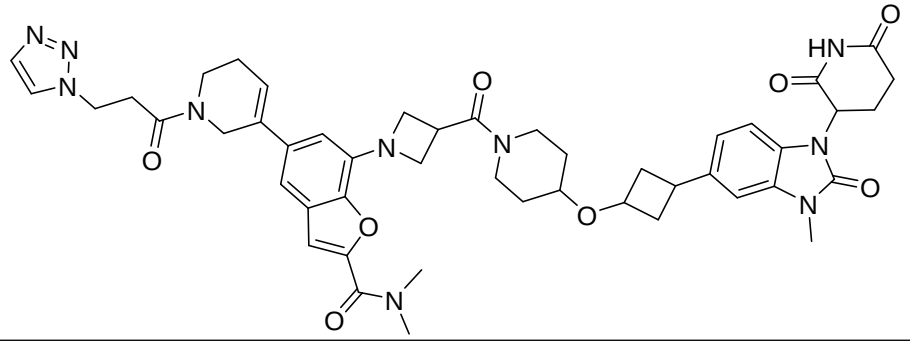
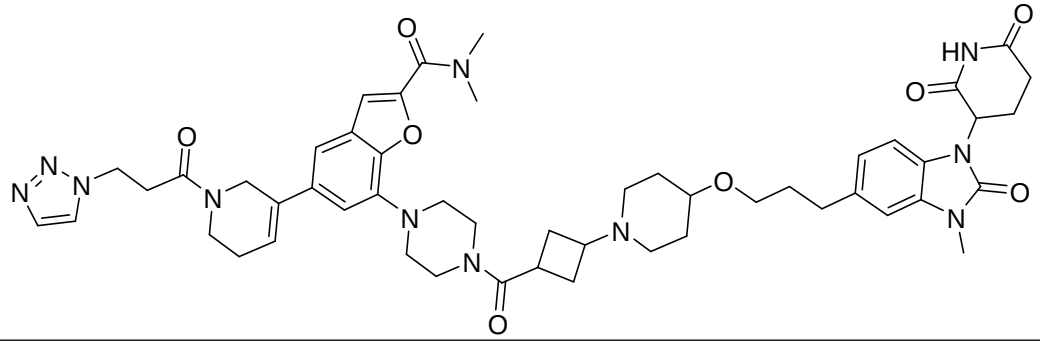
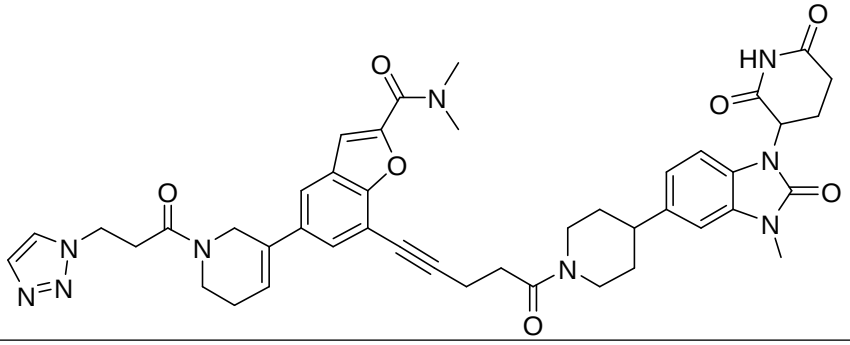
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	
I-99	

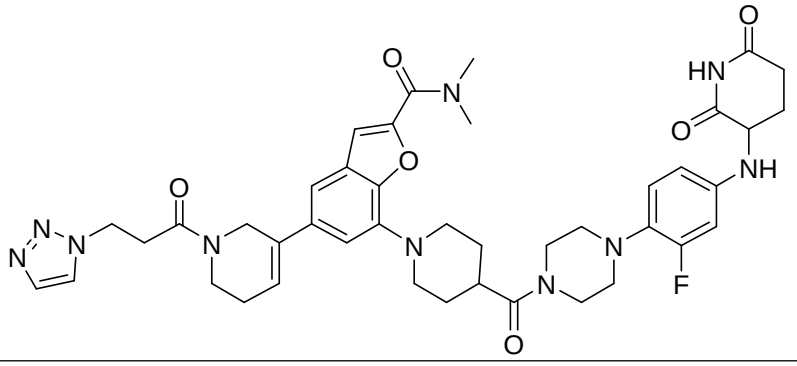
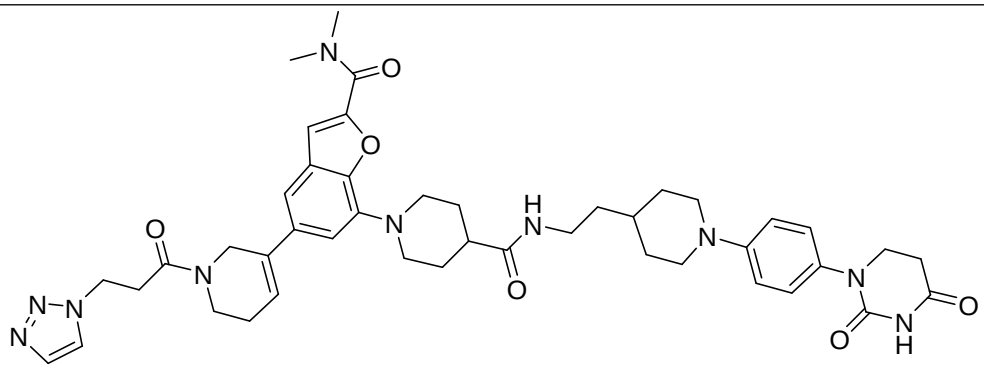
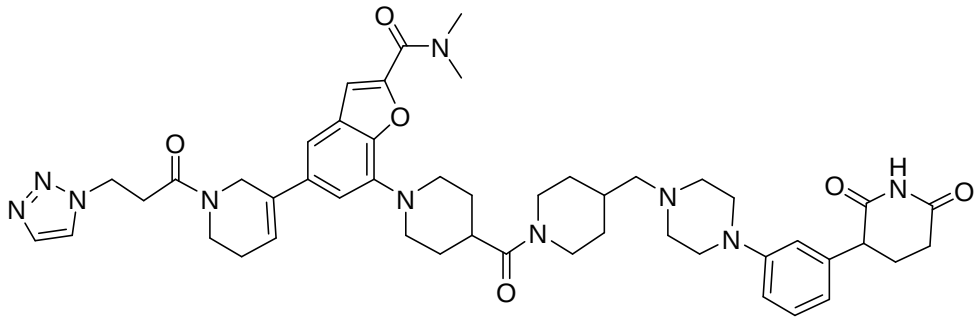
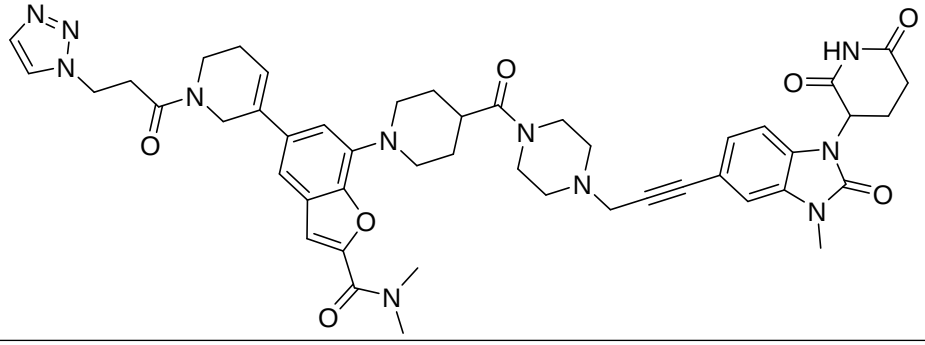
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	

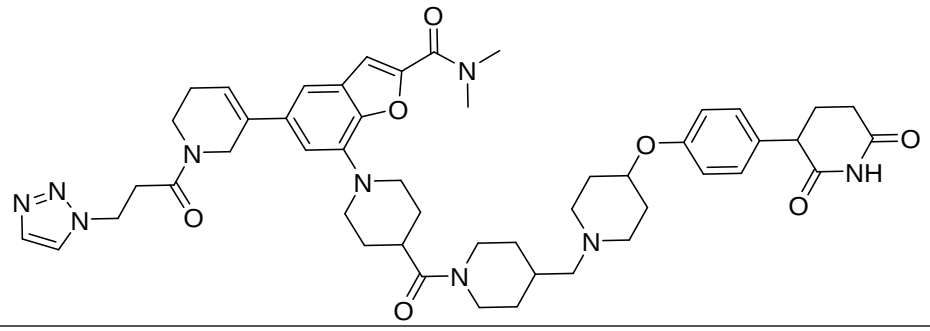
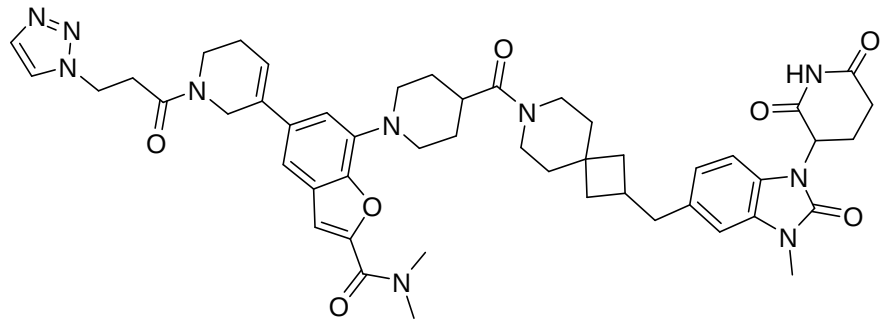
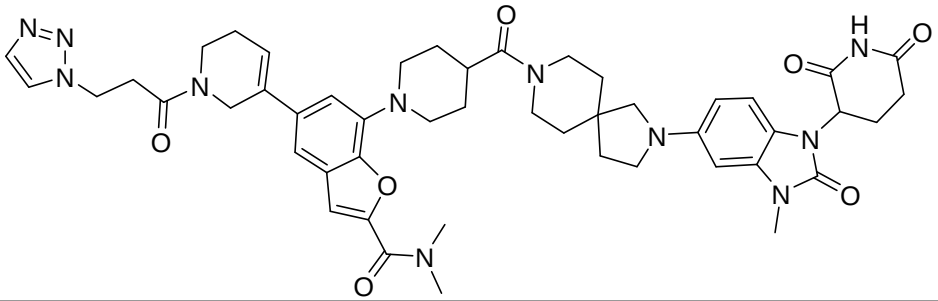
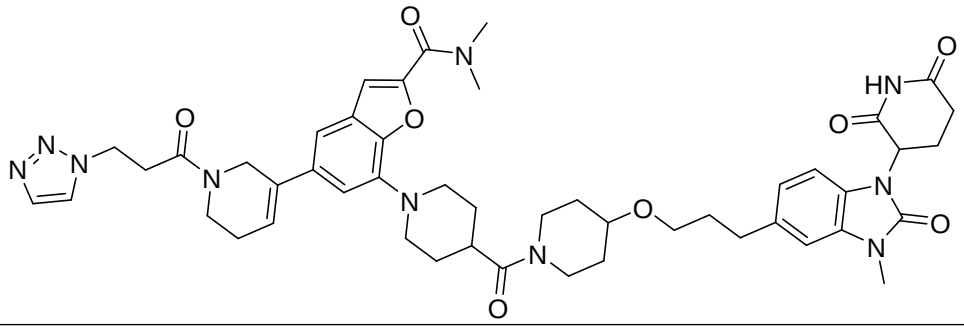
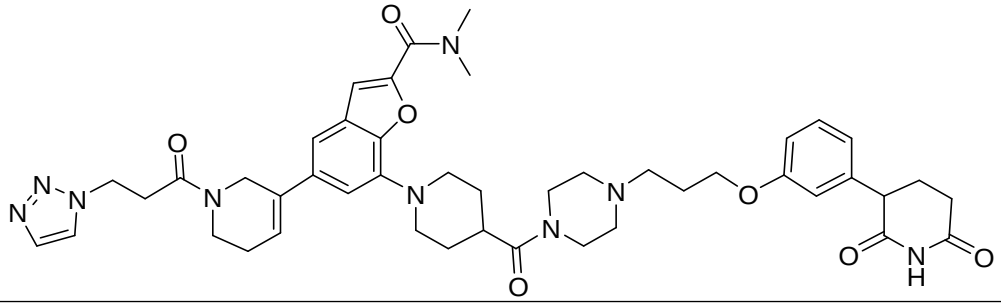
I-106	
I-107	
I-108	
I-109	

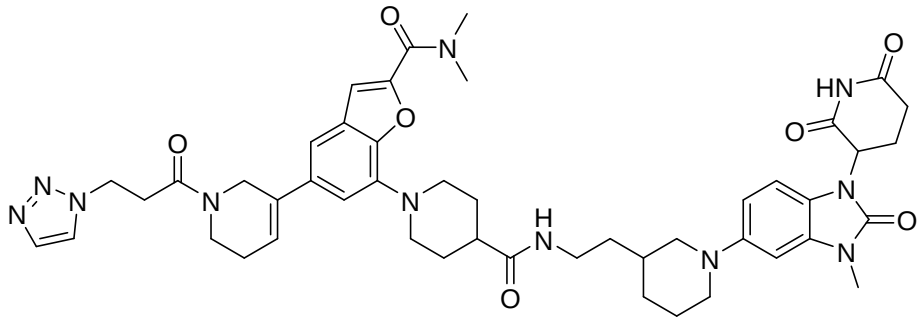
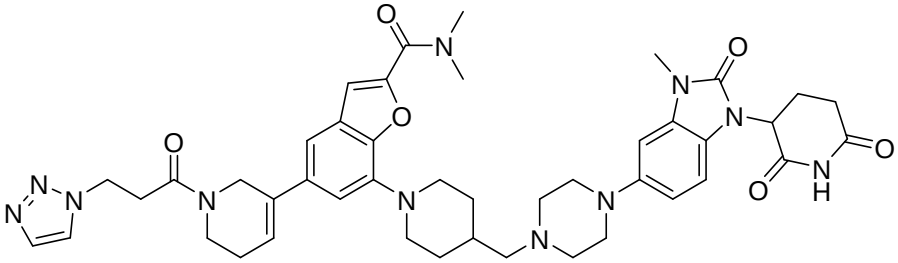
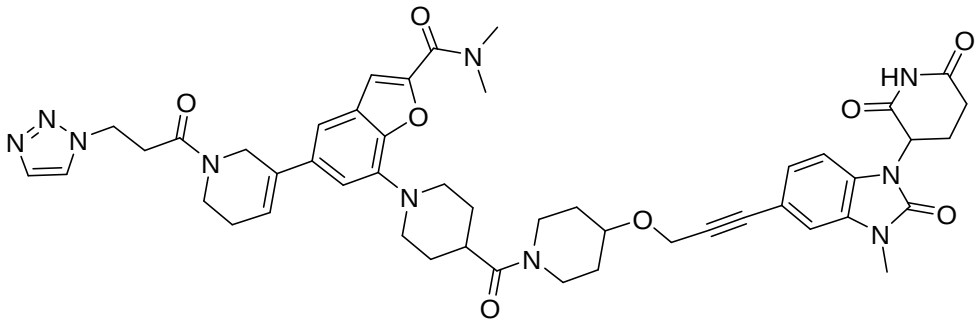
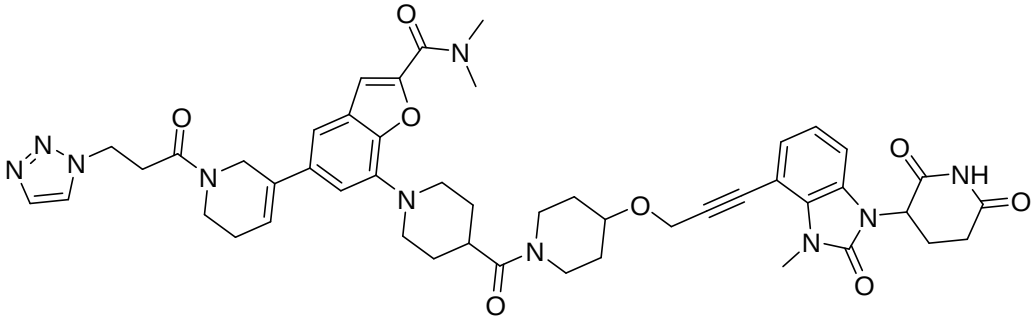
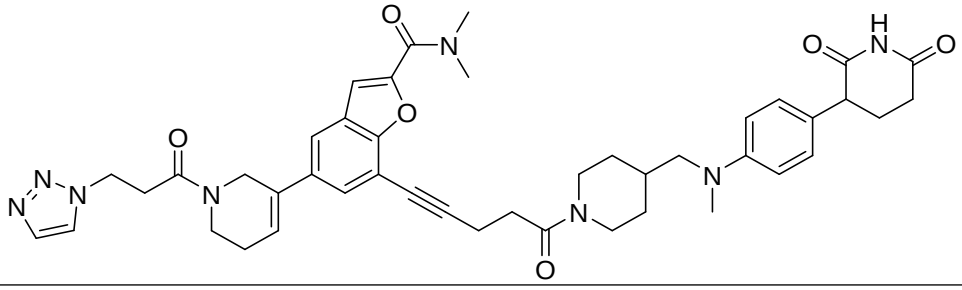
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

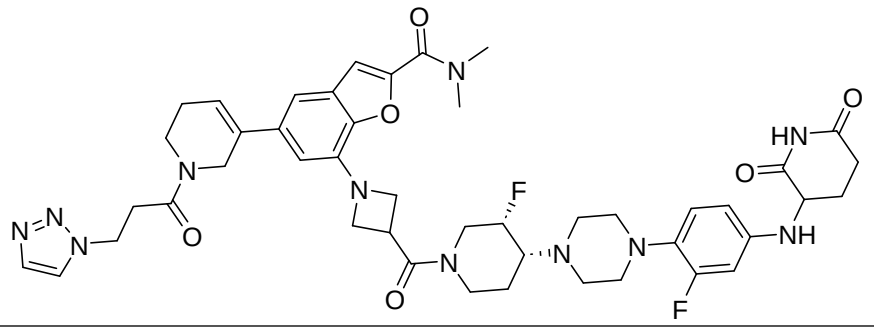
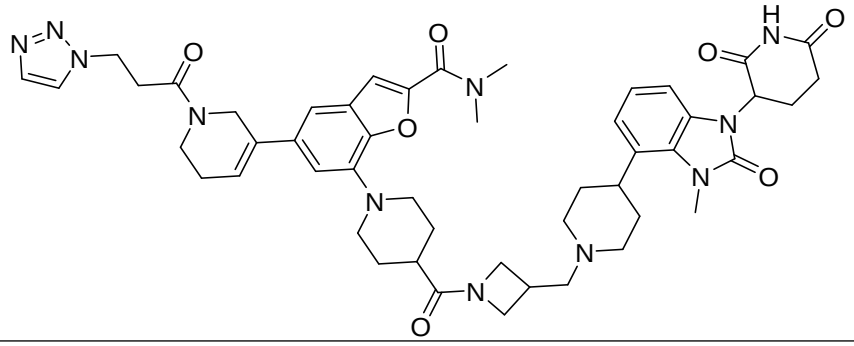
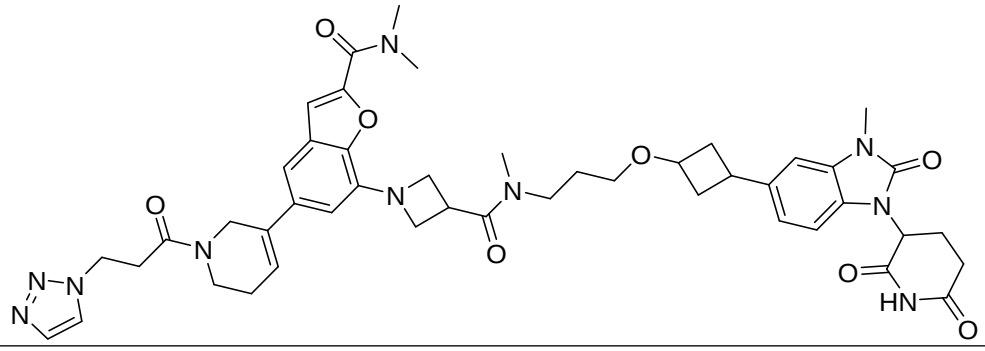
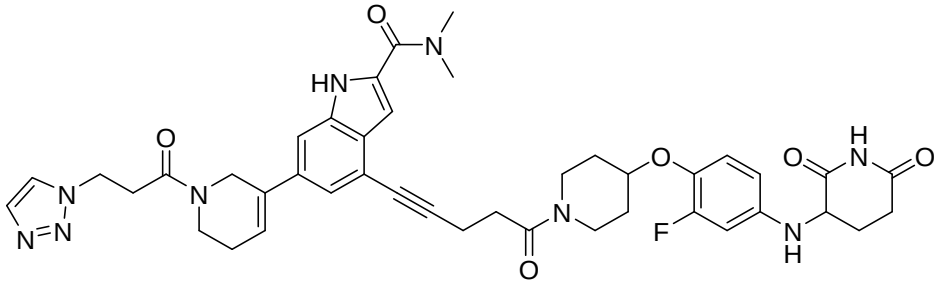
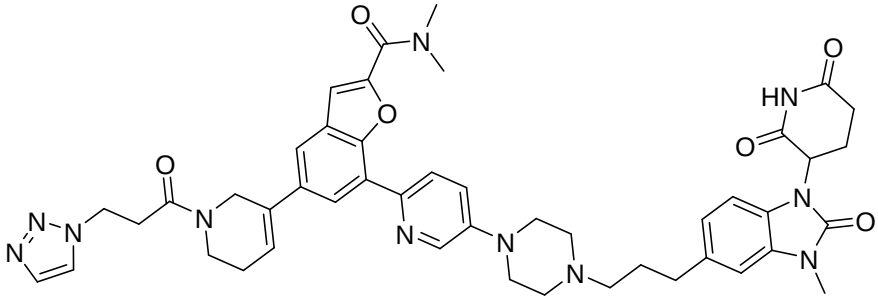
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	

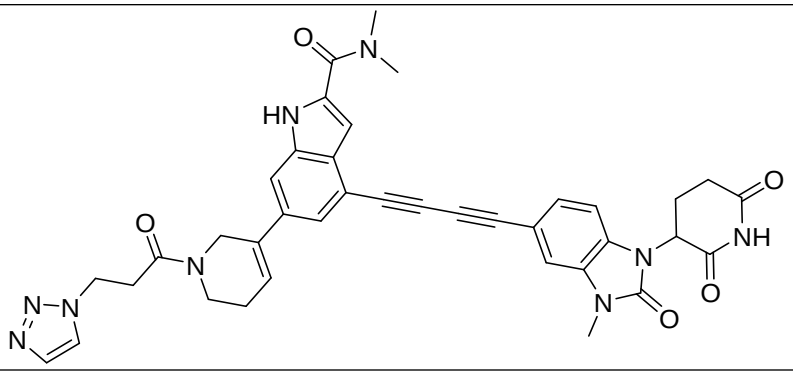
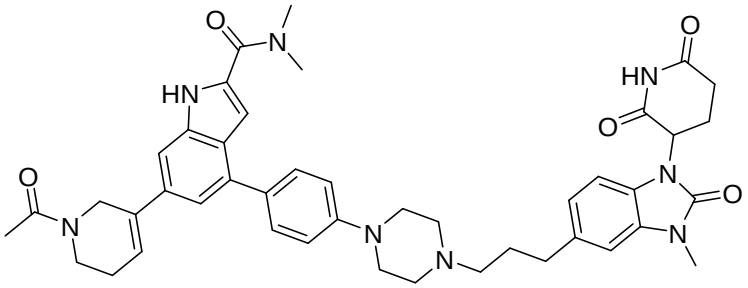
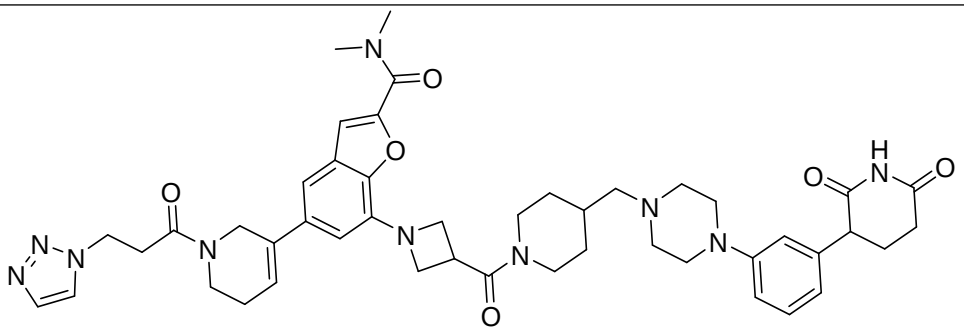
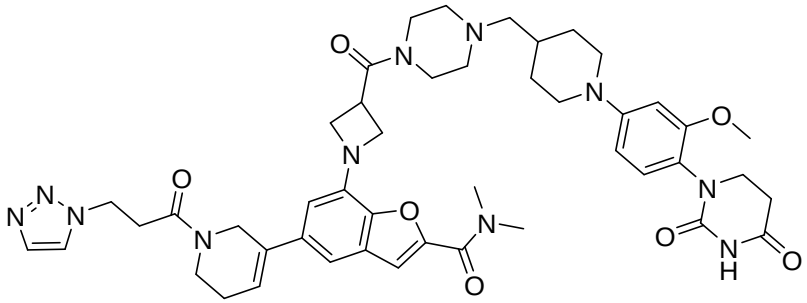
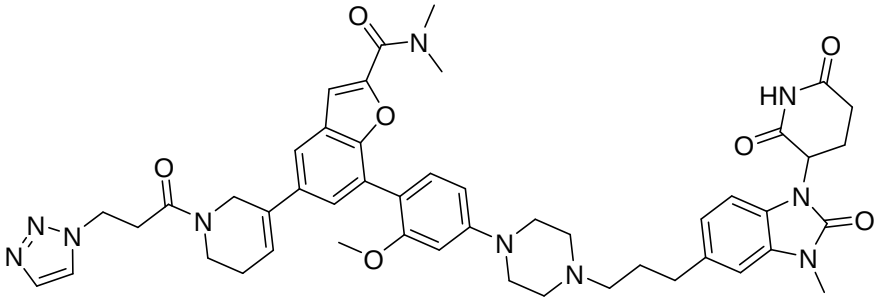
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

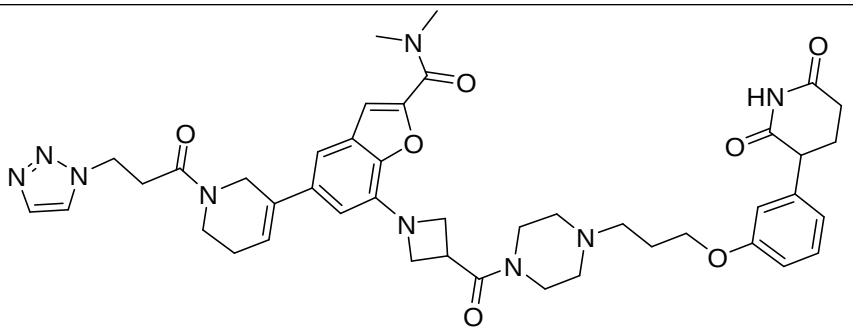
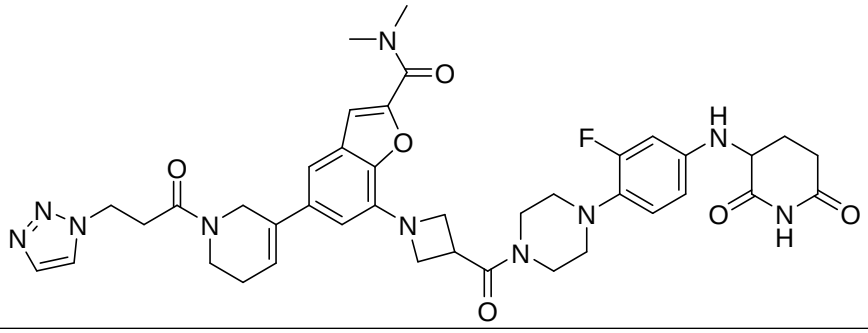
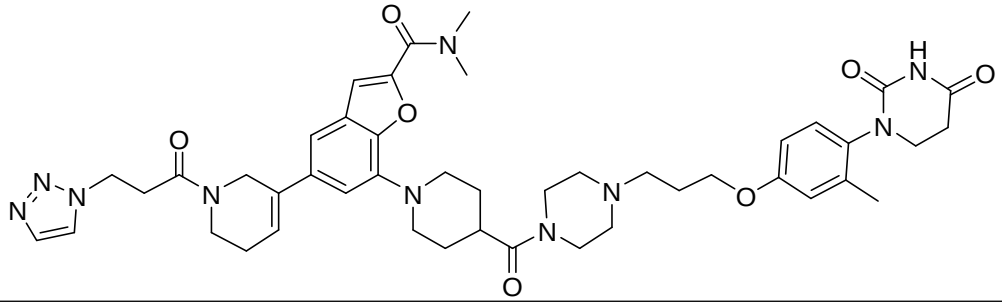
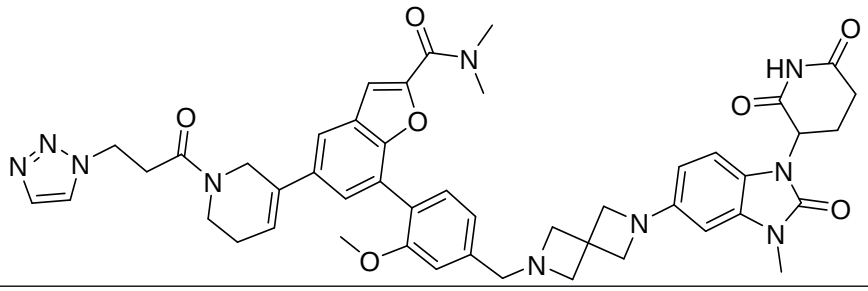
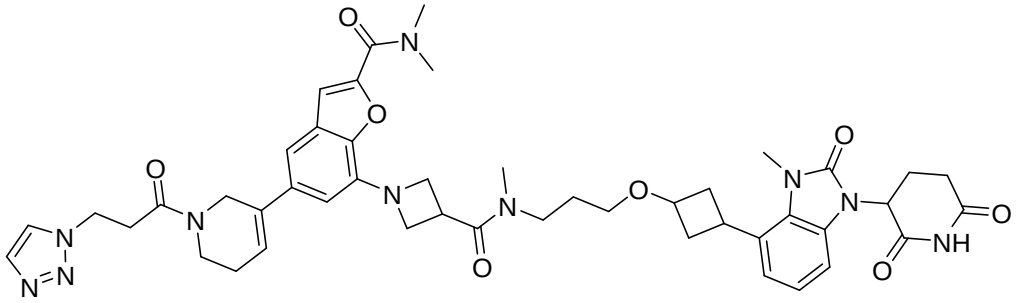
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	

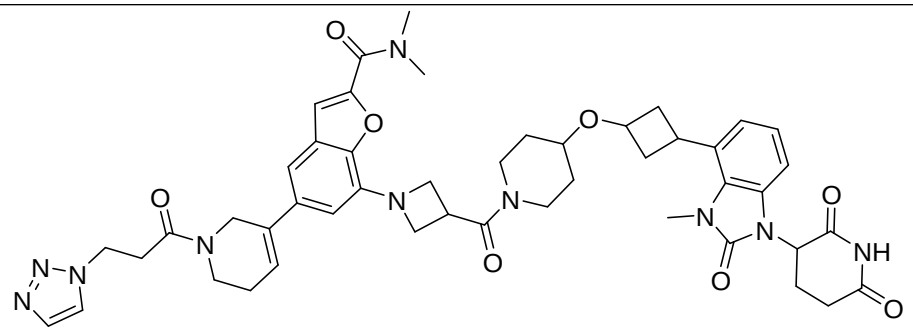
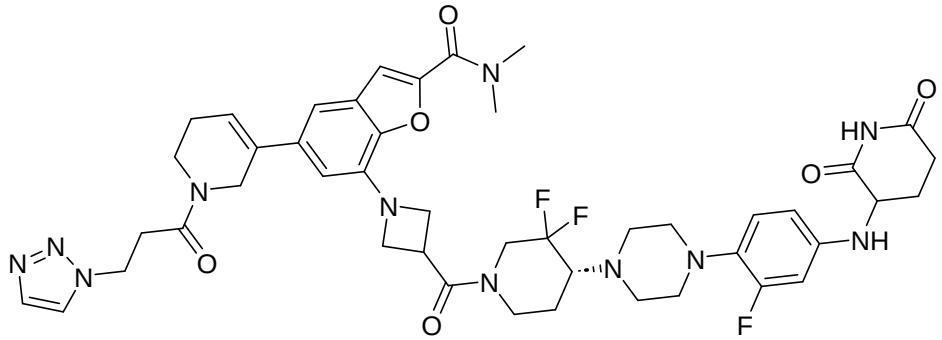
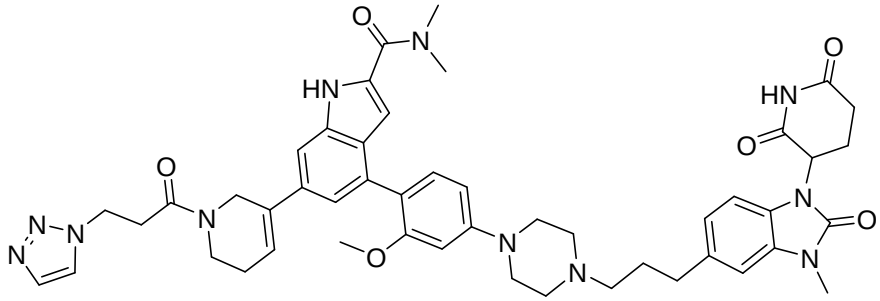
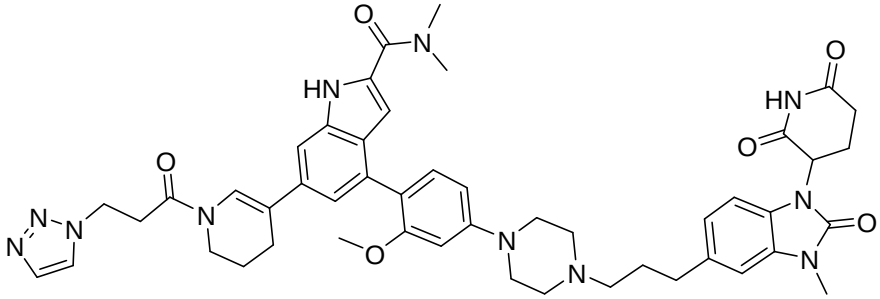
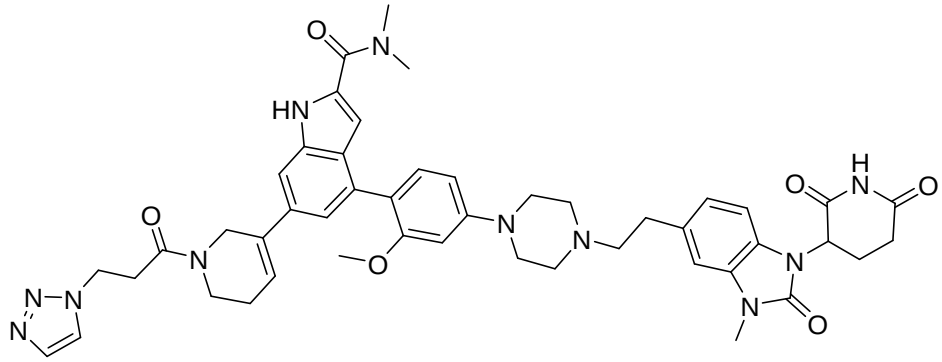
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	

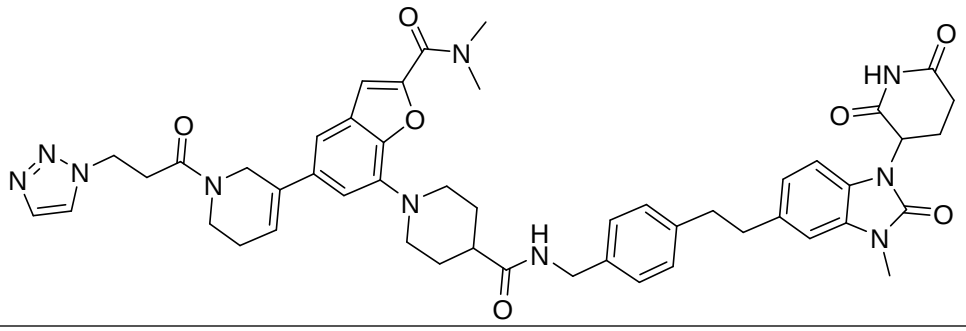
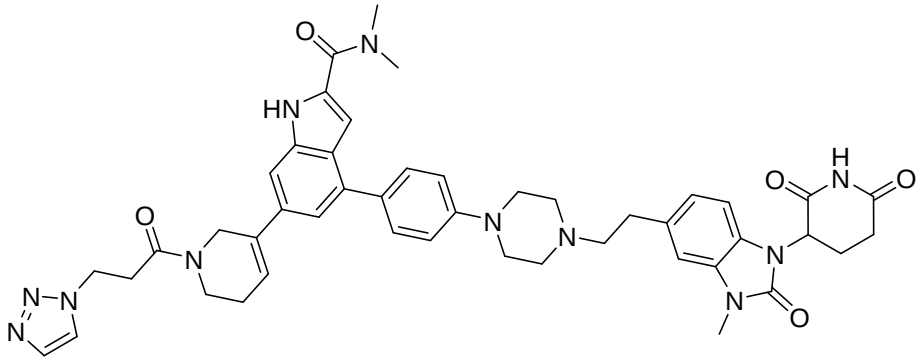
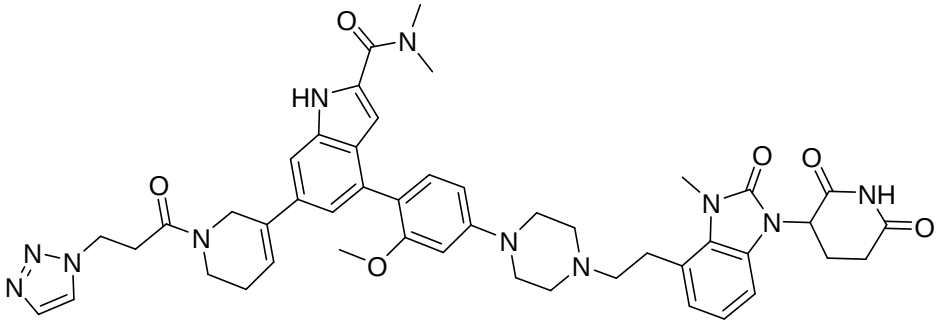
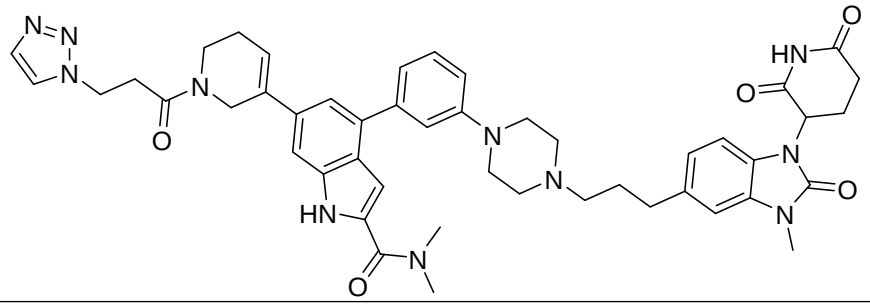
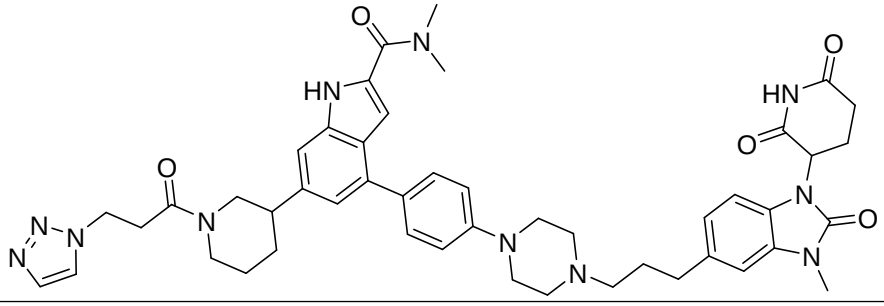
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	

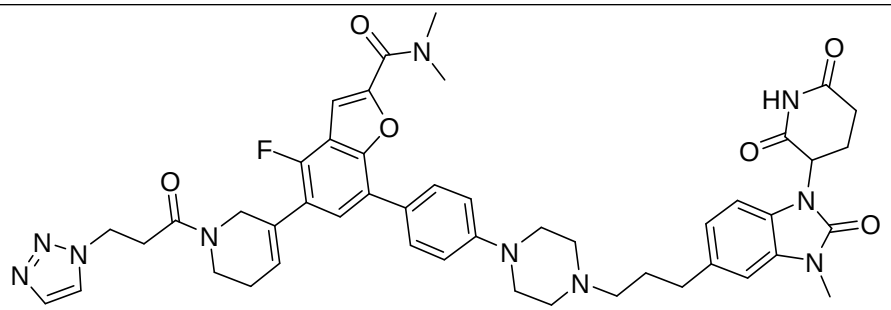
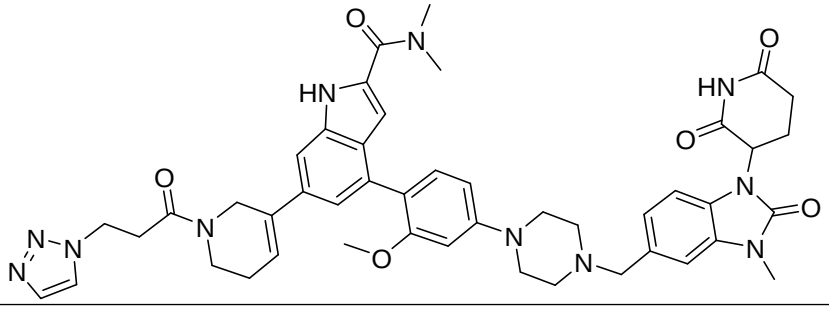
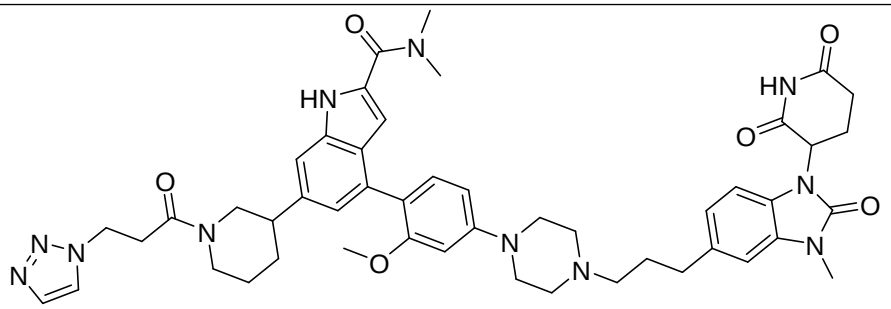
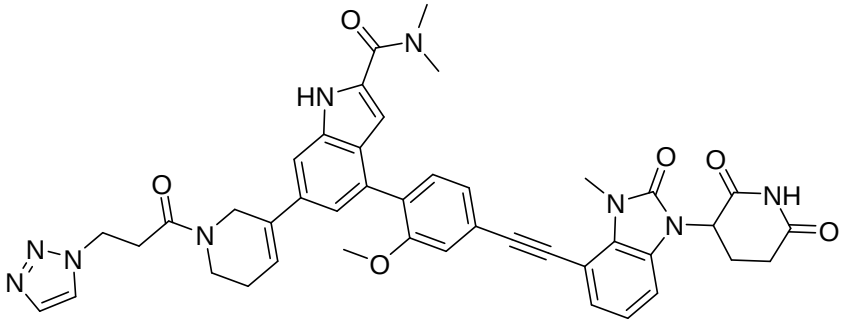
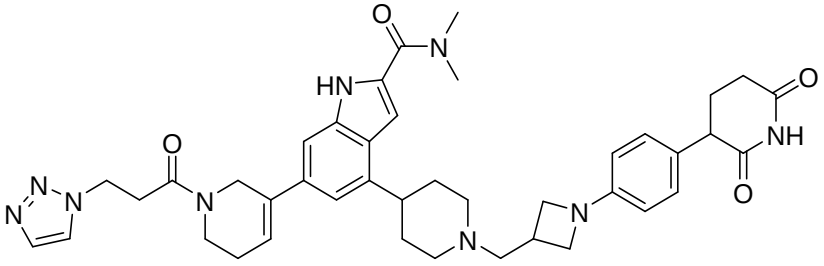
I-139	
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	

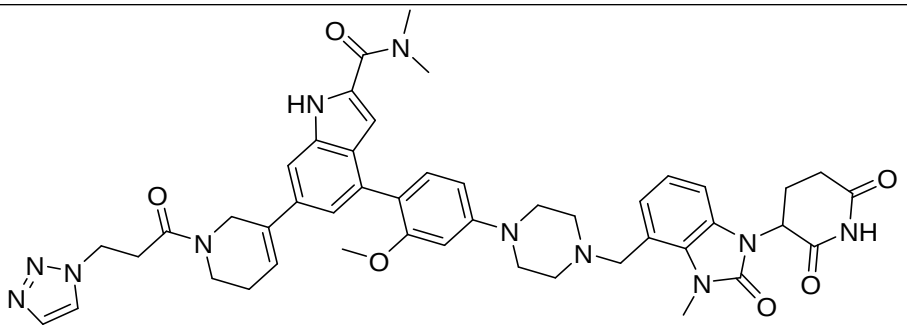
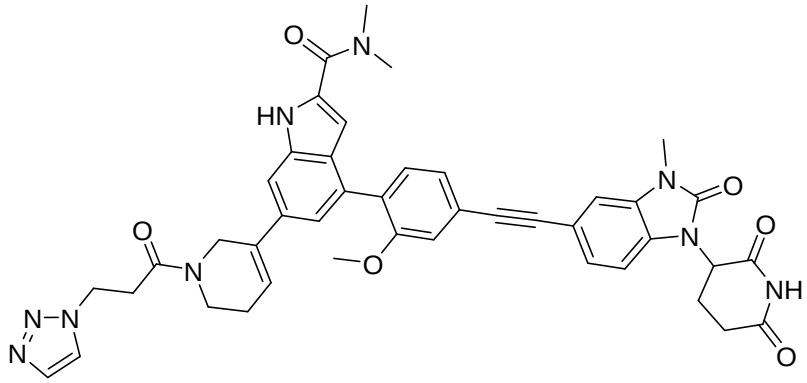
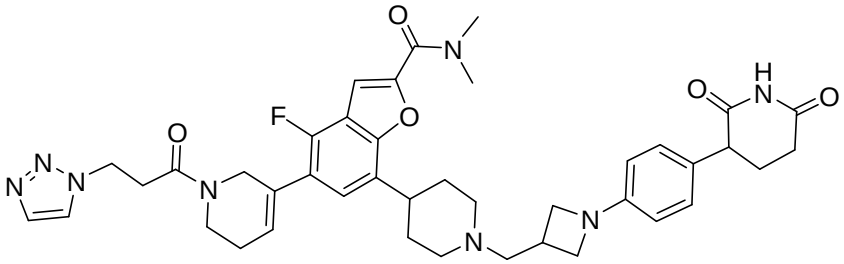
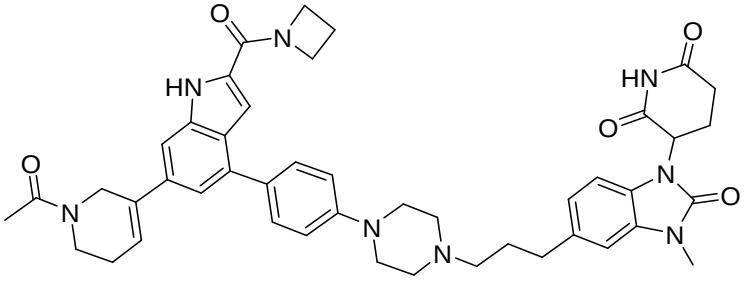
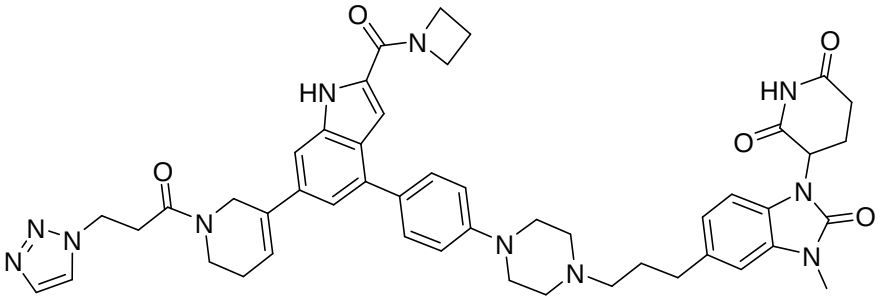
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	

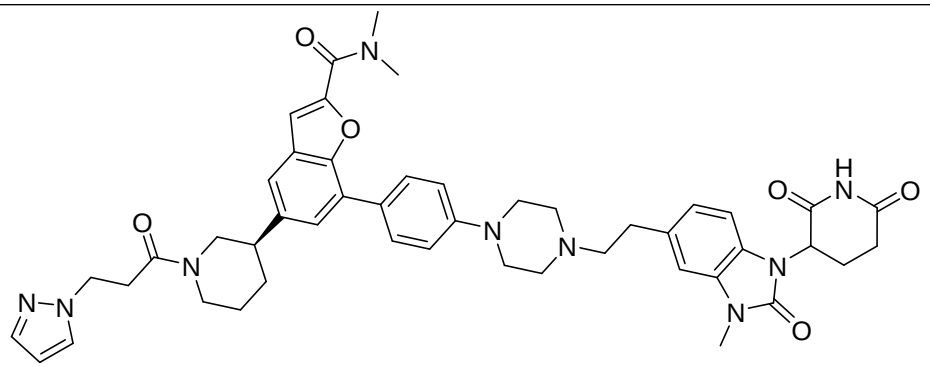
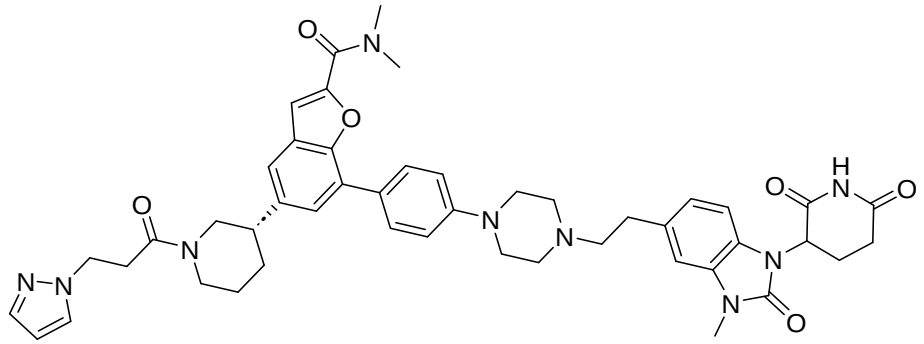
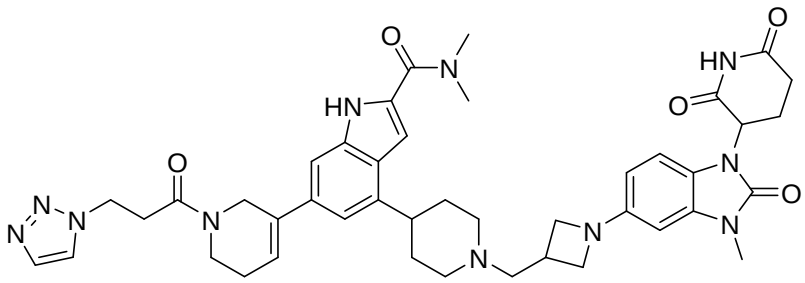
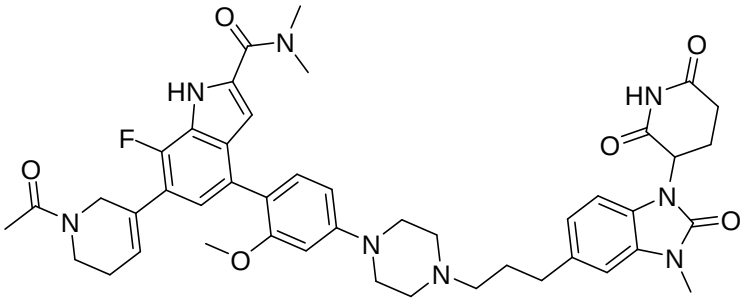
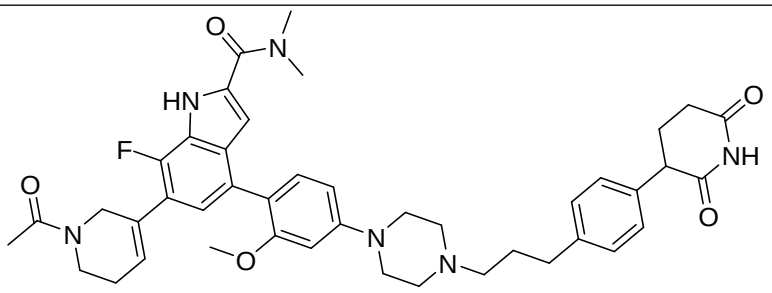
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	

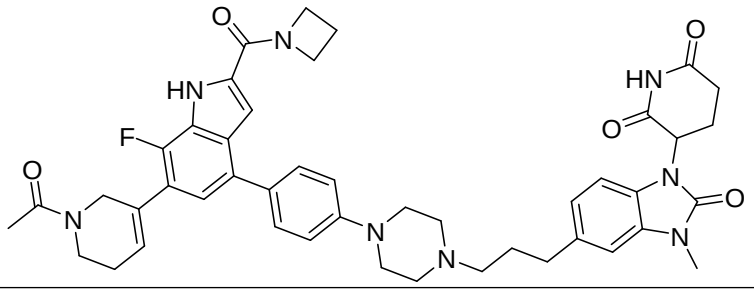
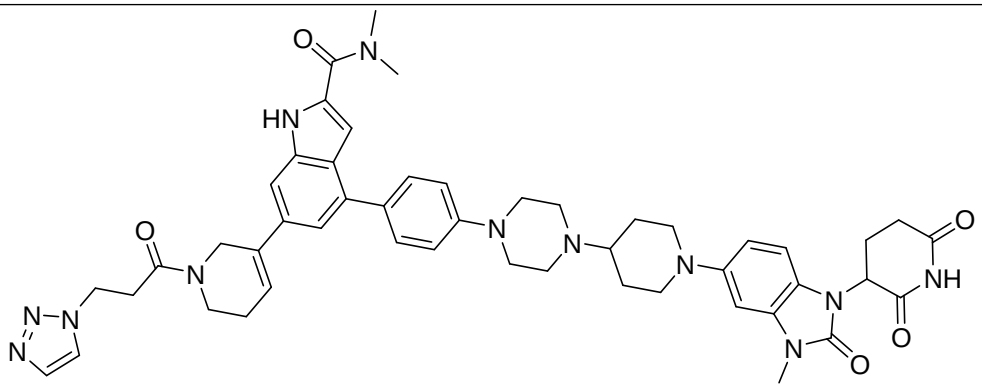
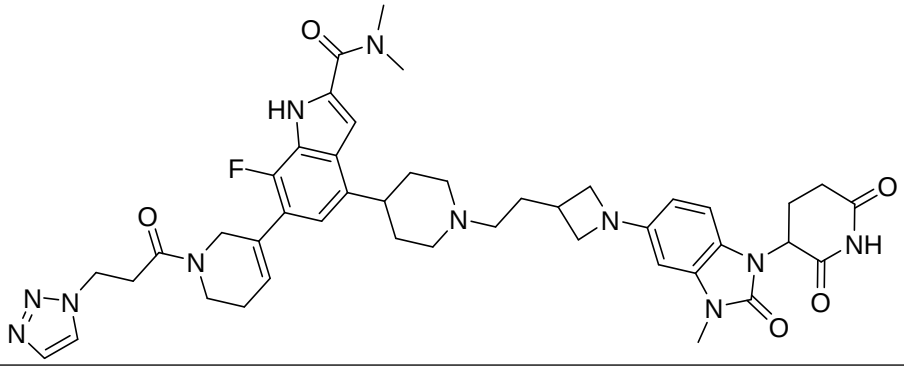
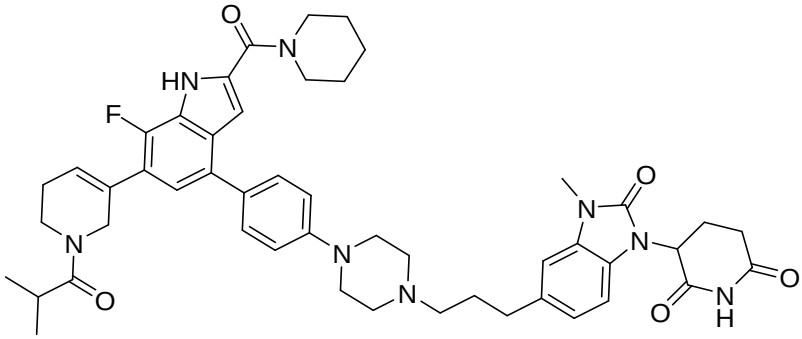
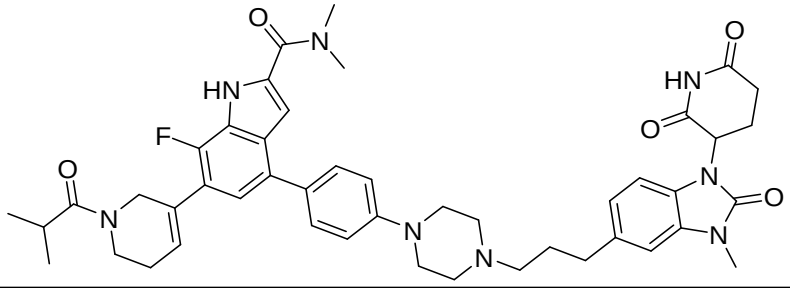
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

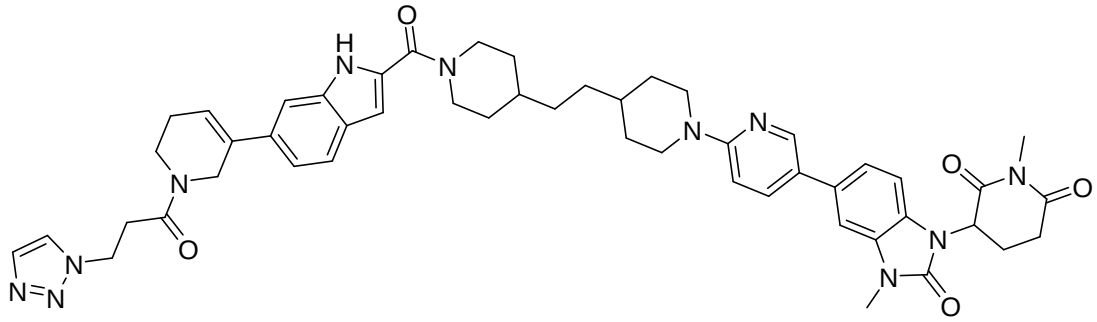
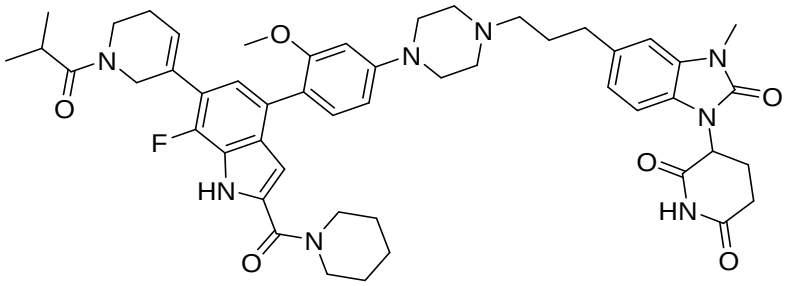
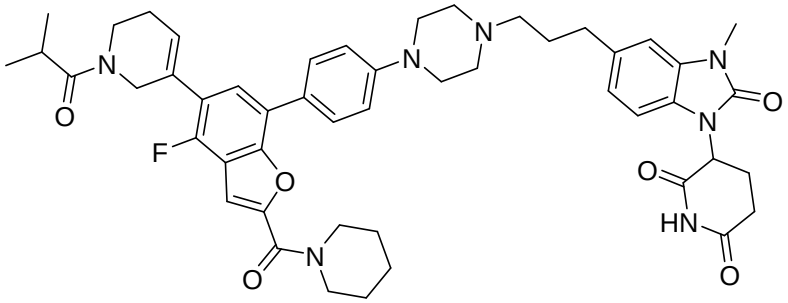
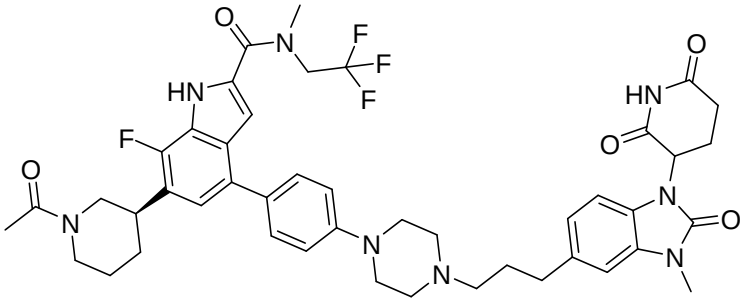
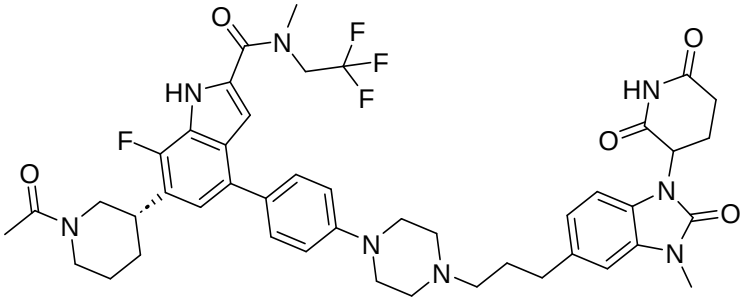
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	

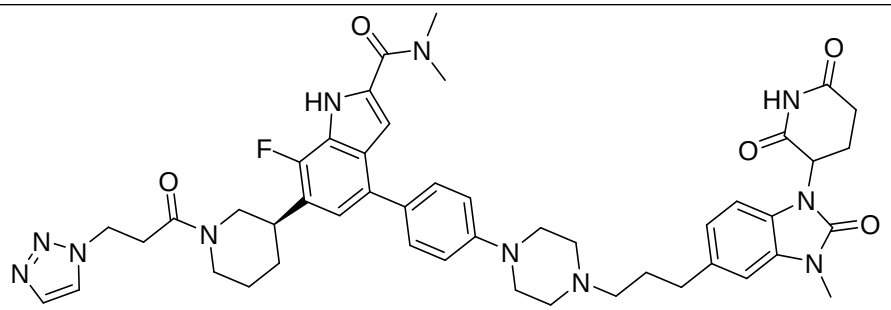
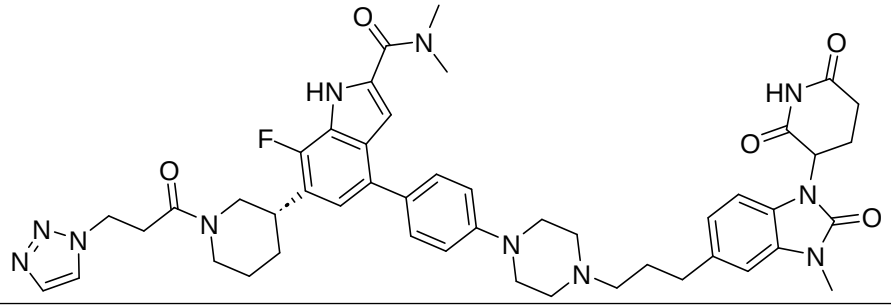
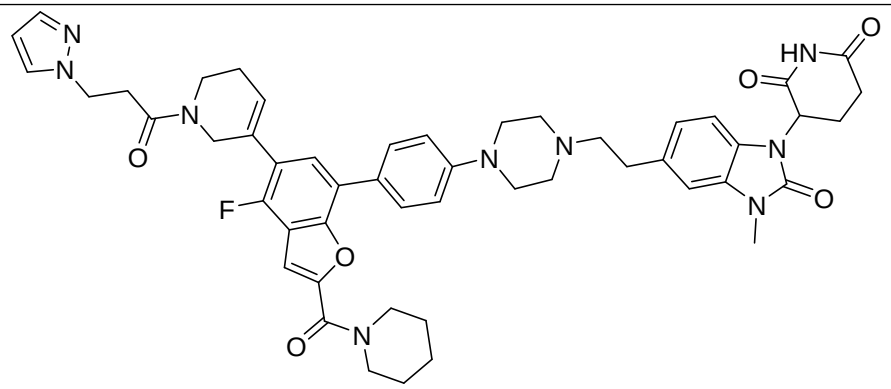
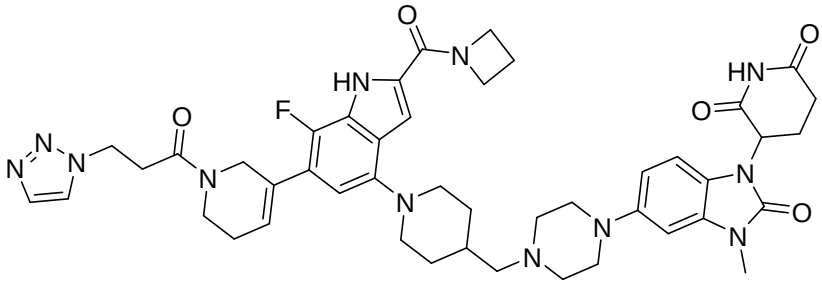
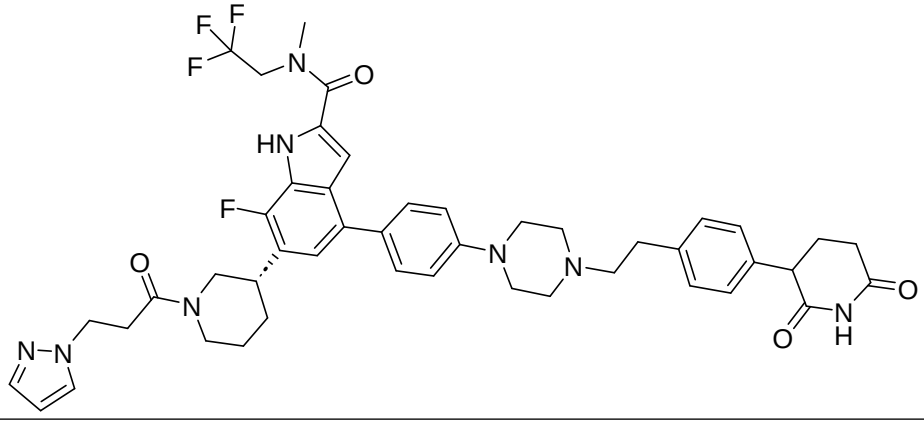
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	

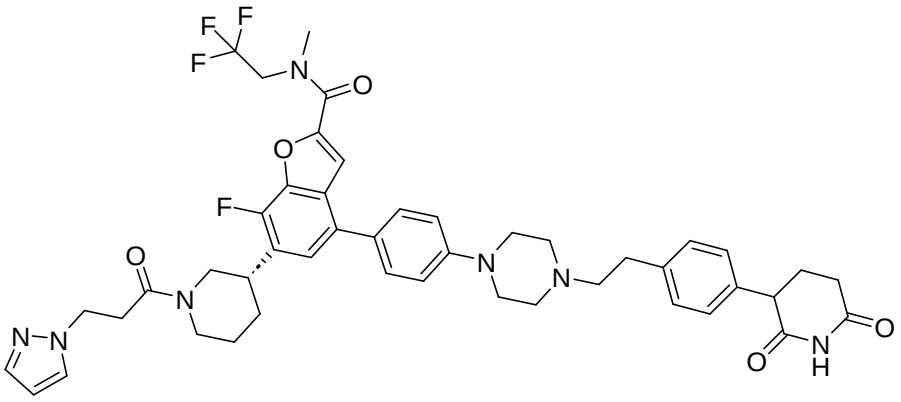
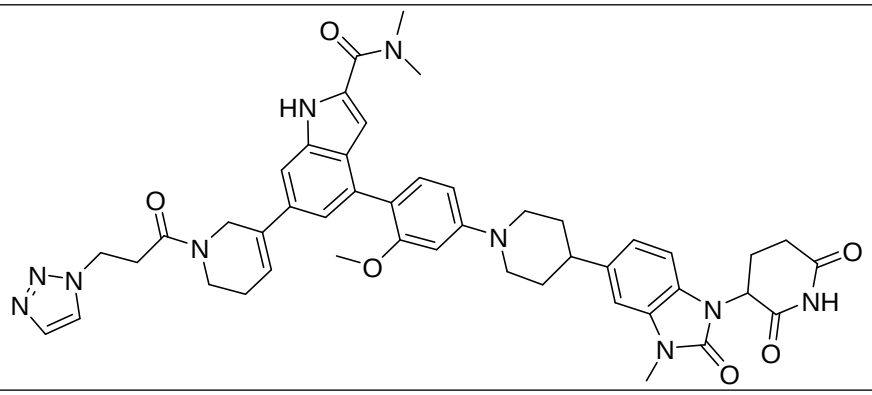
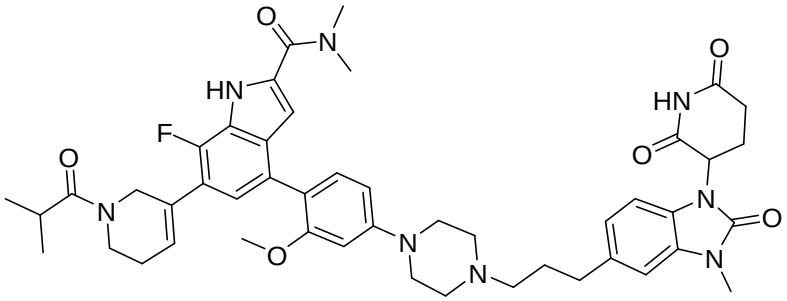
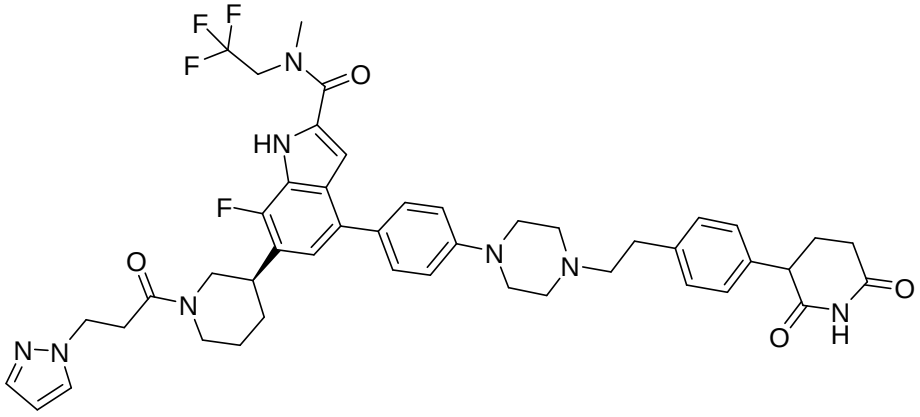
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	

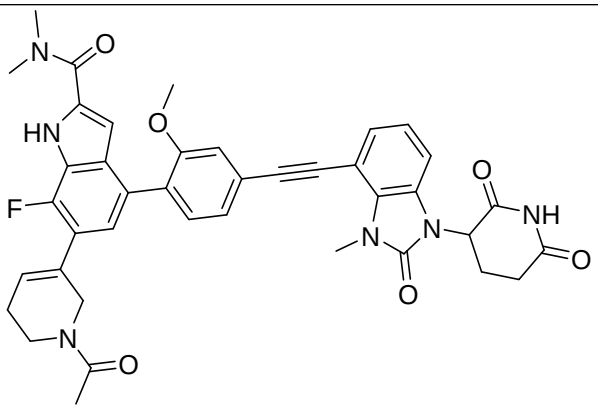
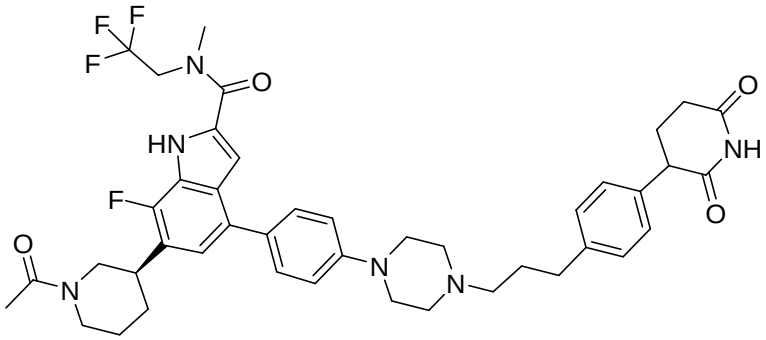
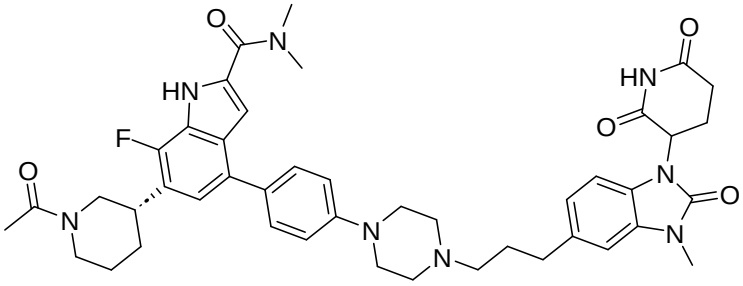
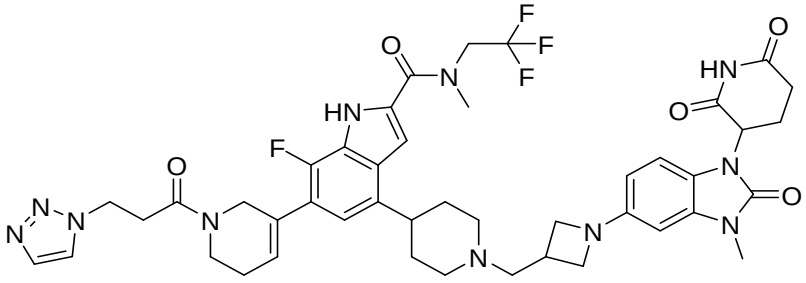
I-174	
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

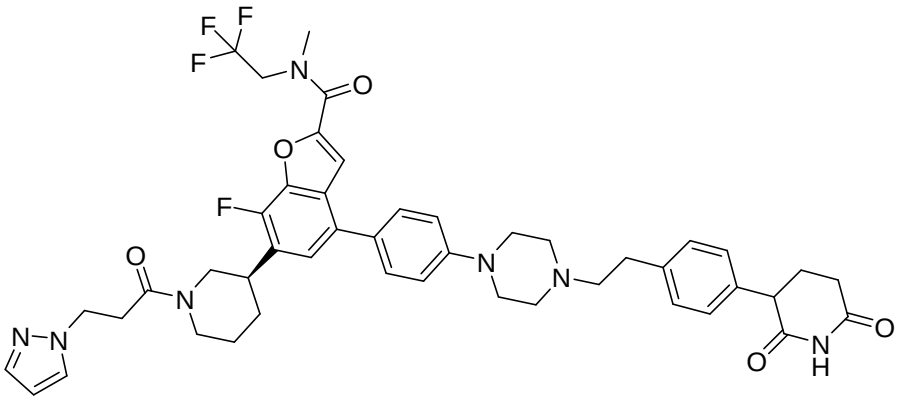
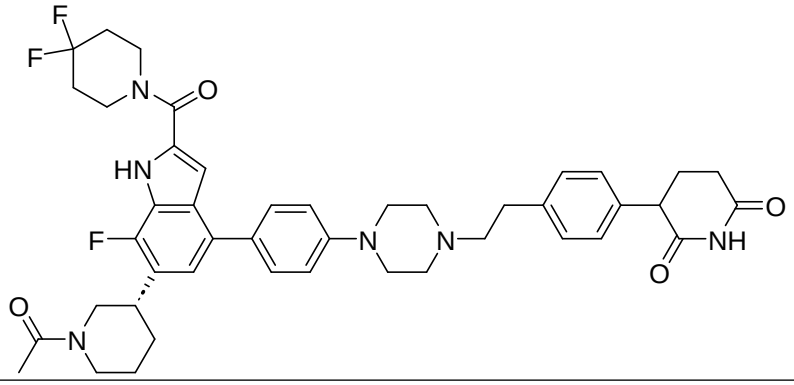
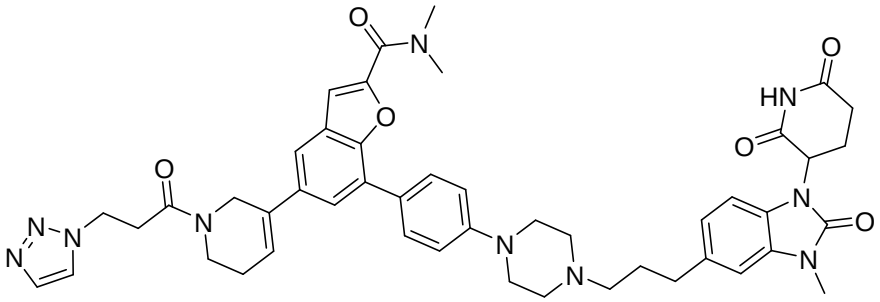
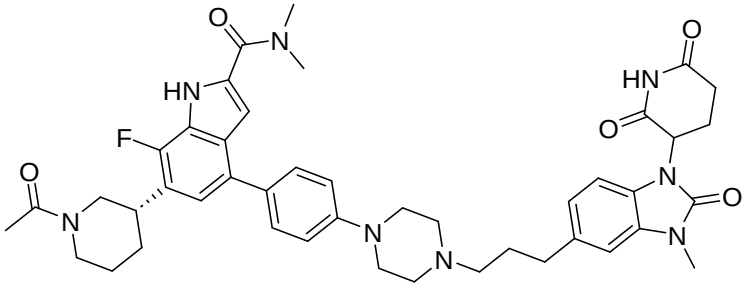
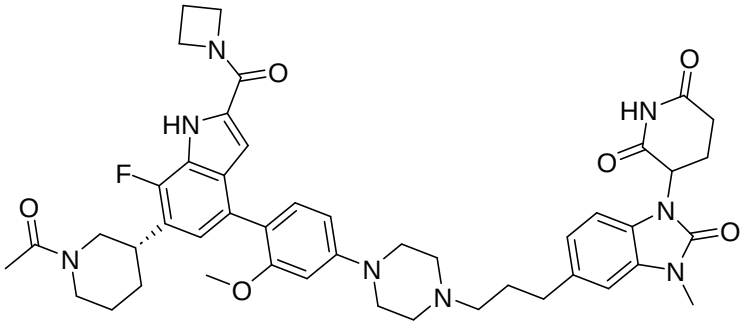
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	

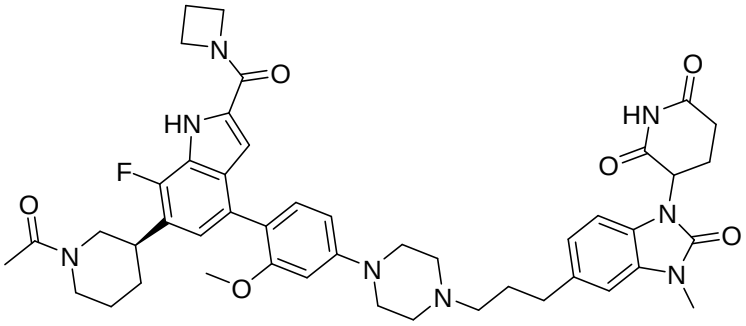
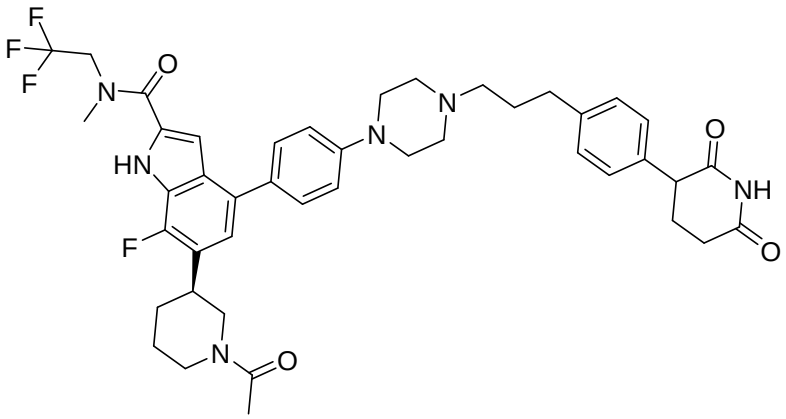
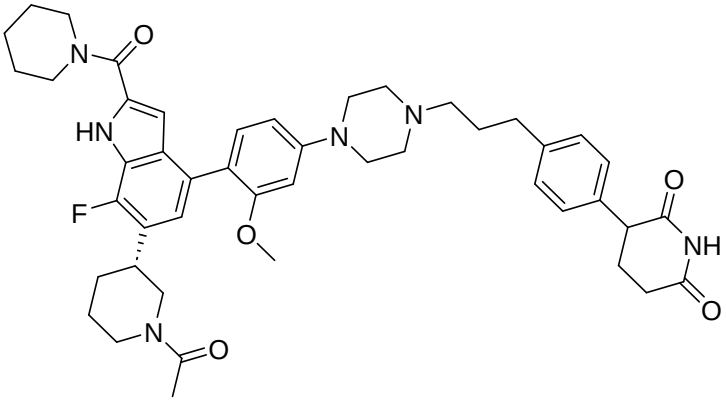
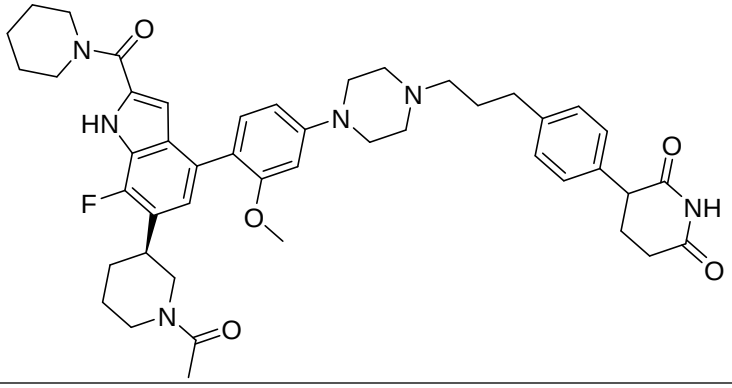
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

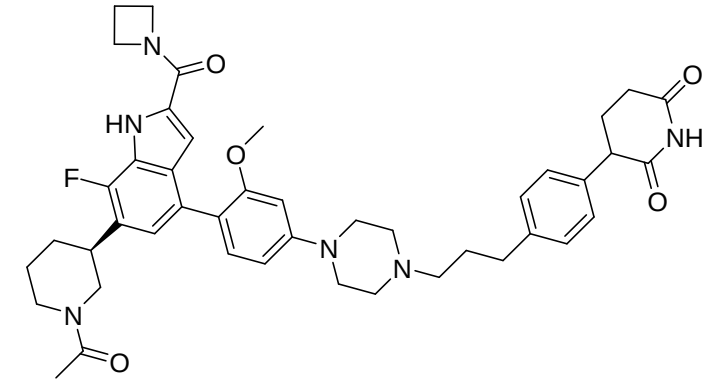
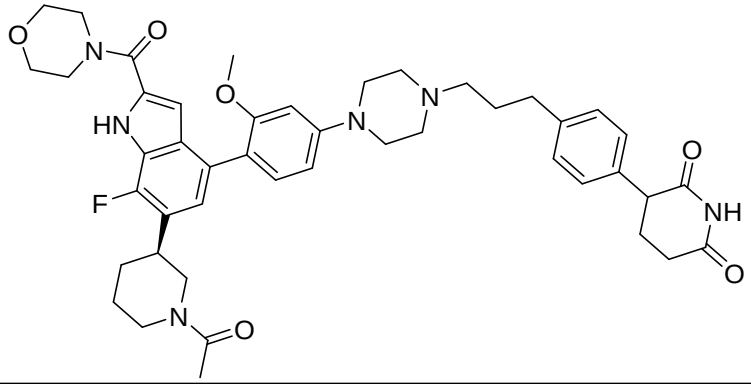
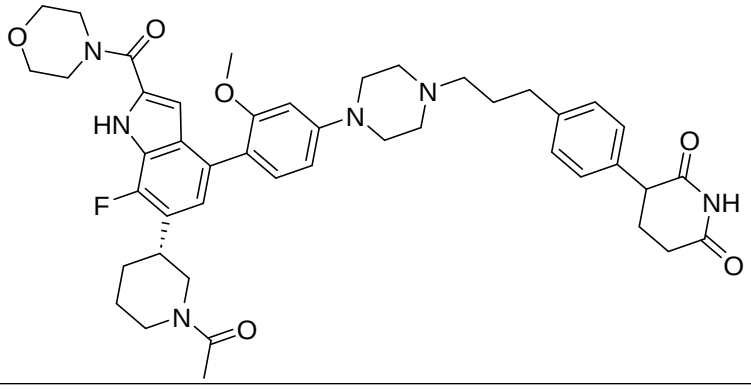
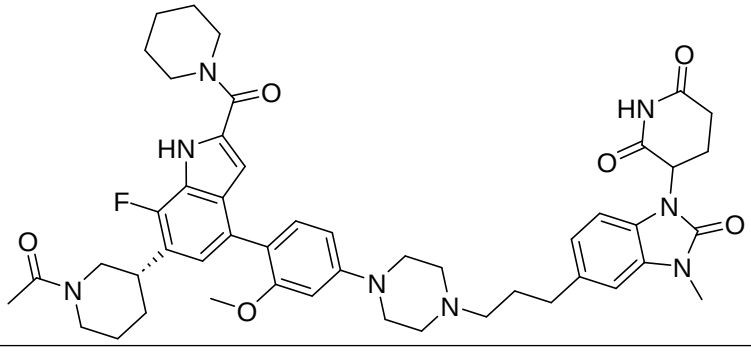
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

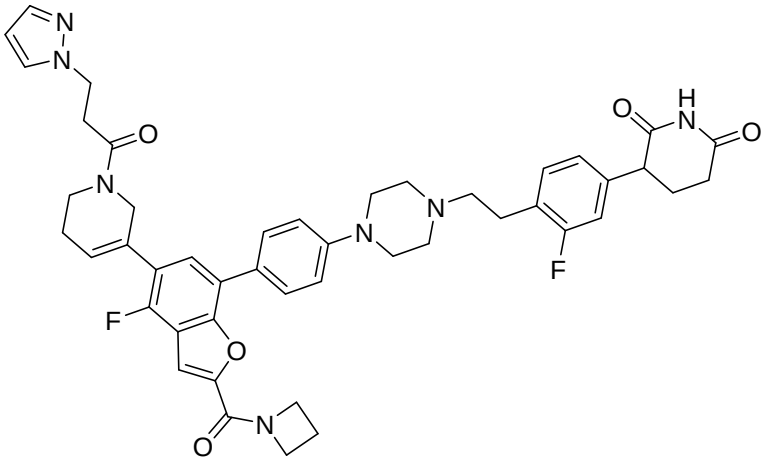
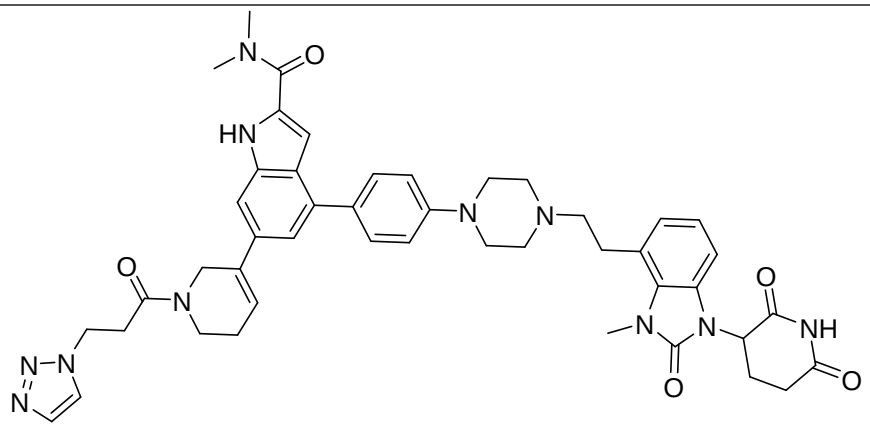
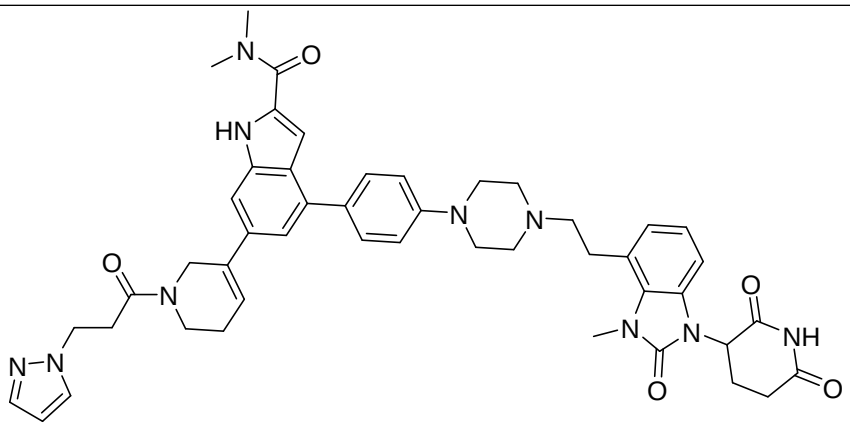
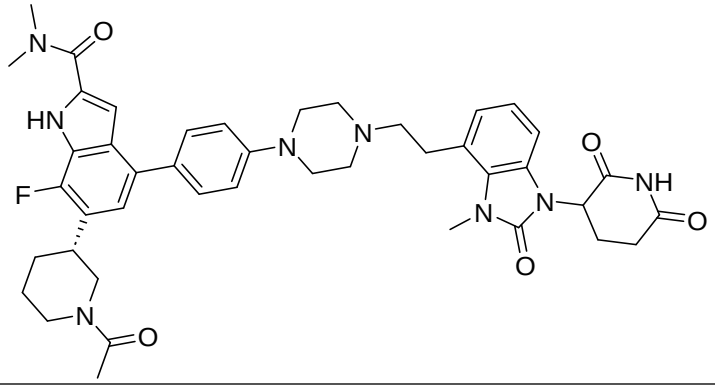
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	

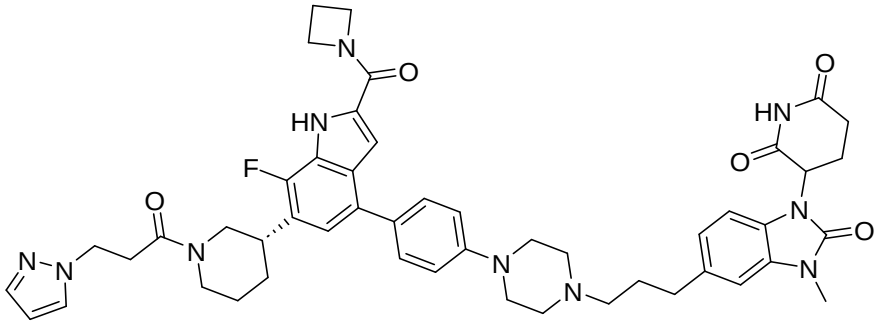
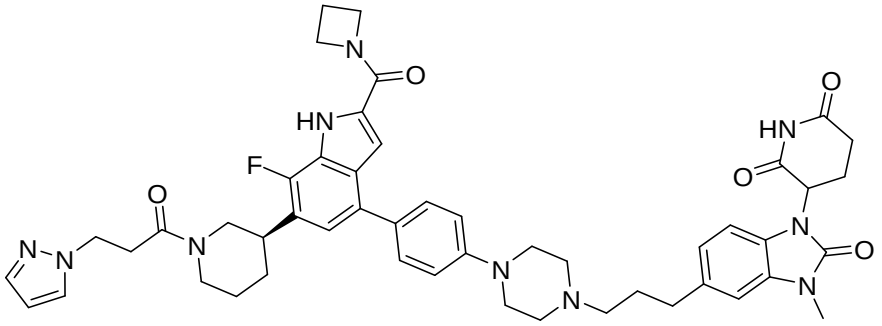
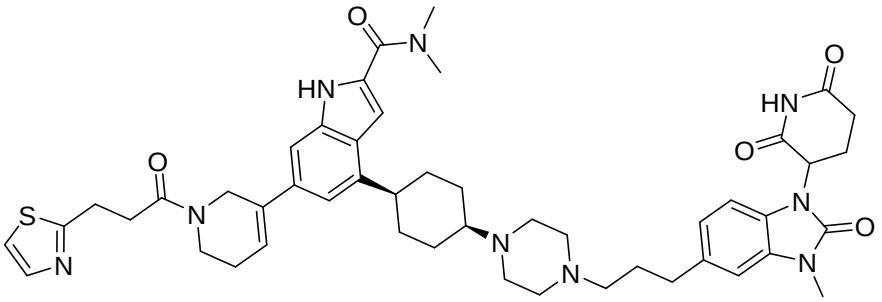
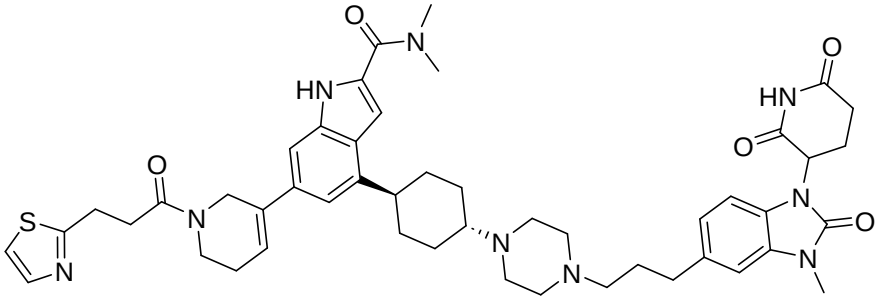
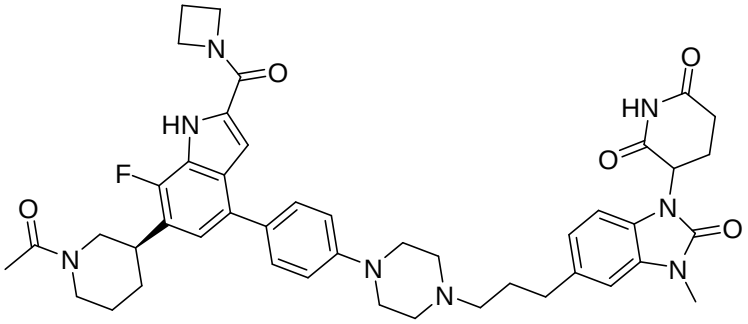
I-198	
I-199	
I-200	
I-201	

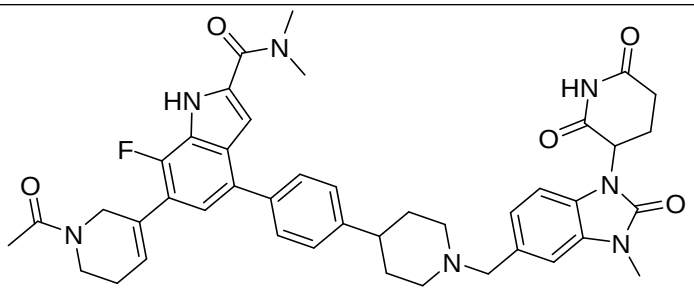
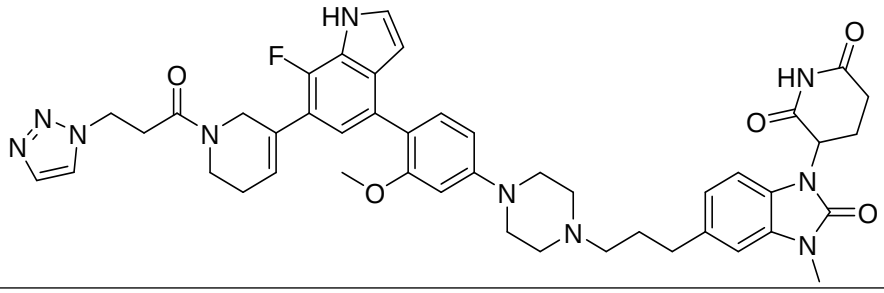
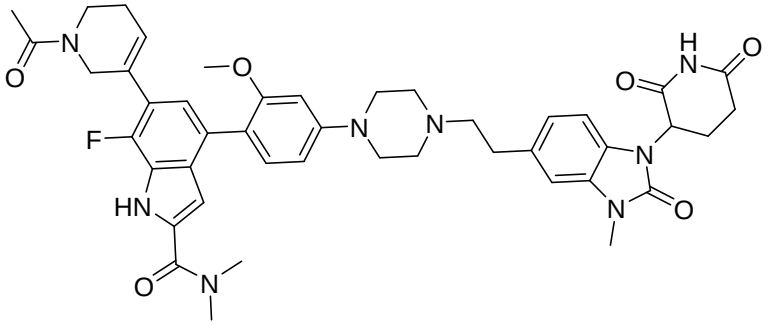
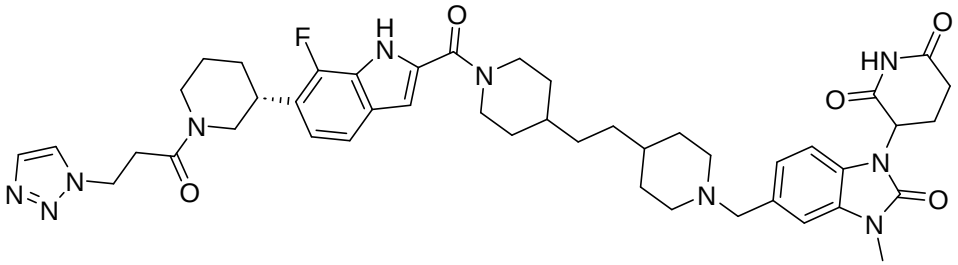
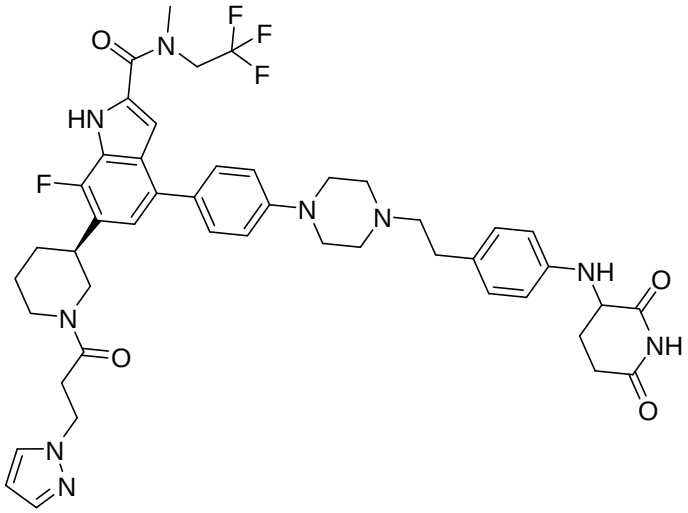
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	

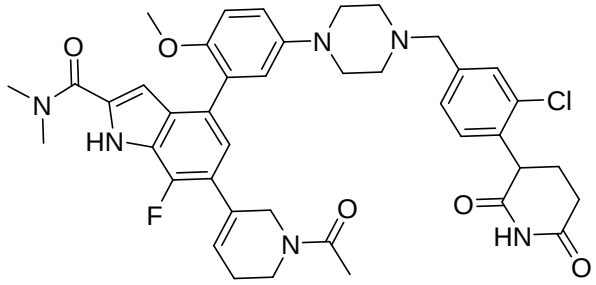
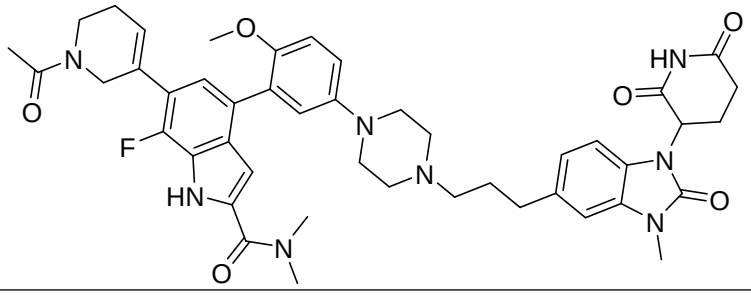
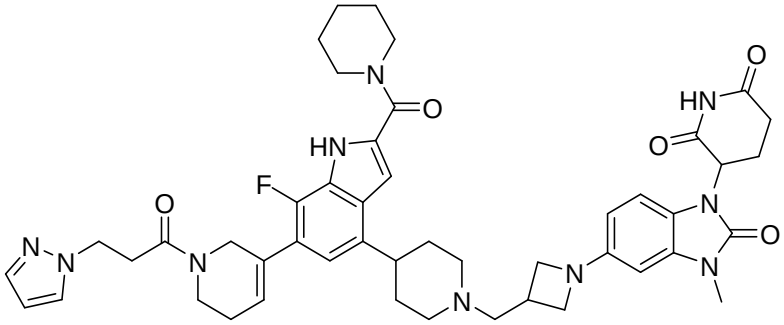
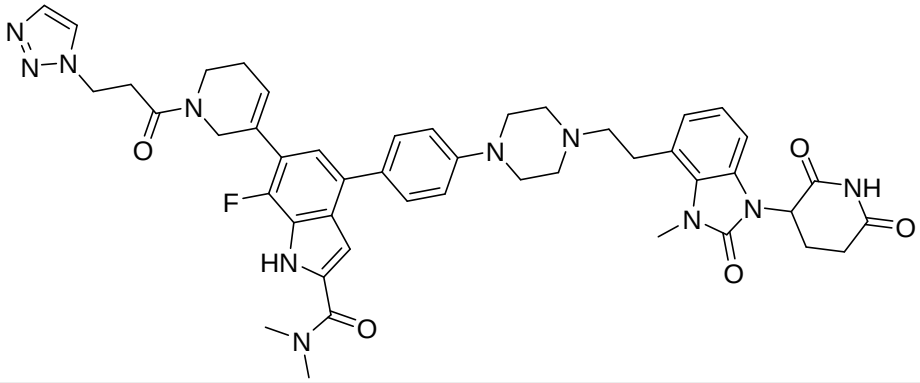
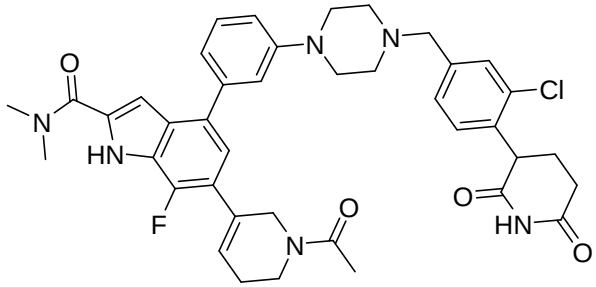
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

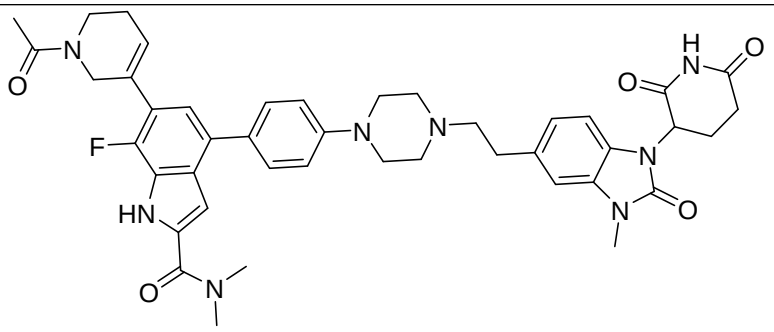
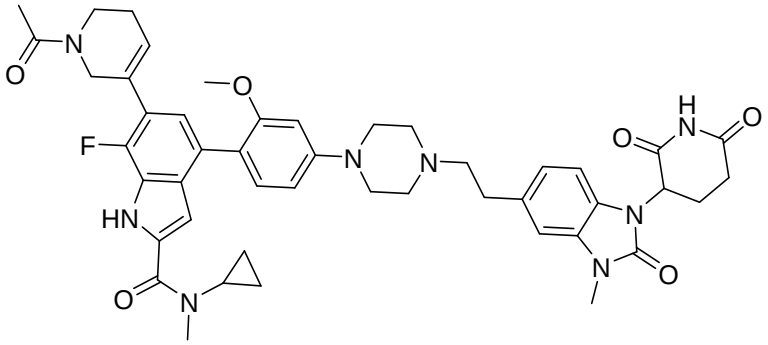
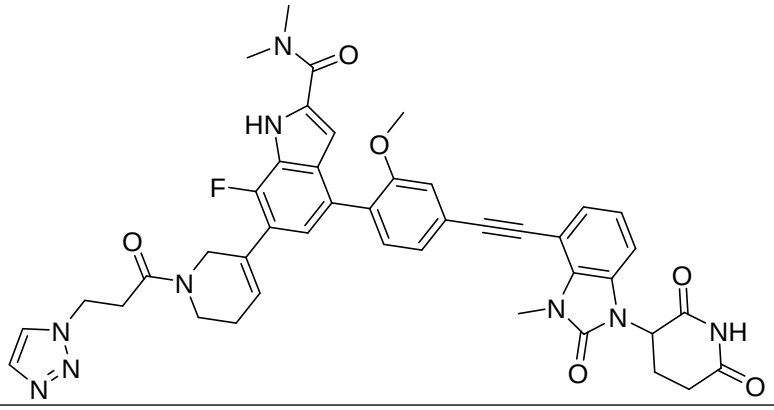
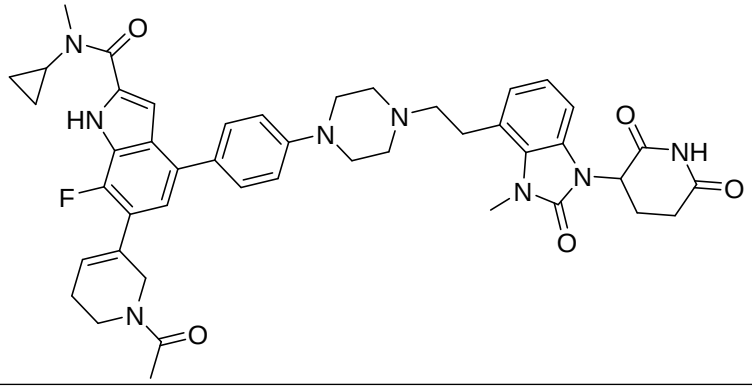
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	

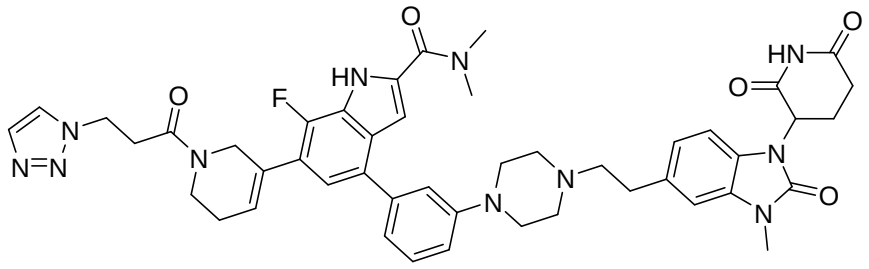
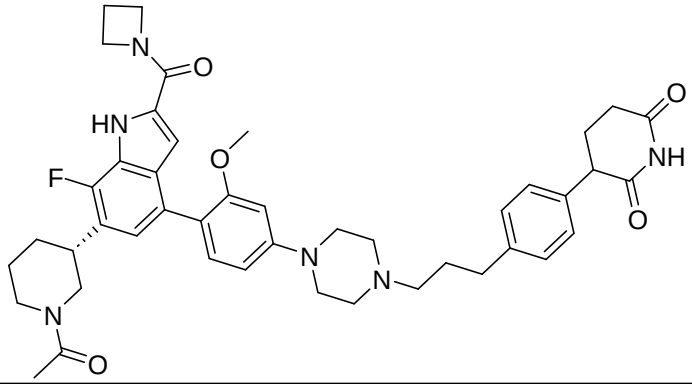
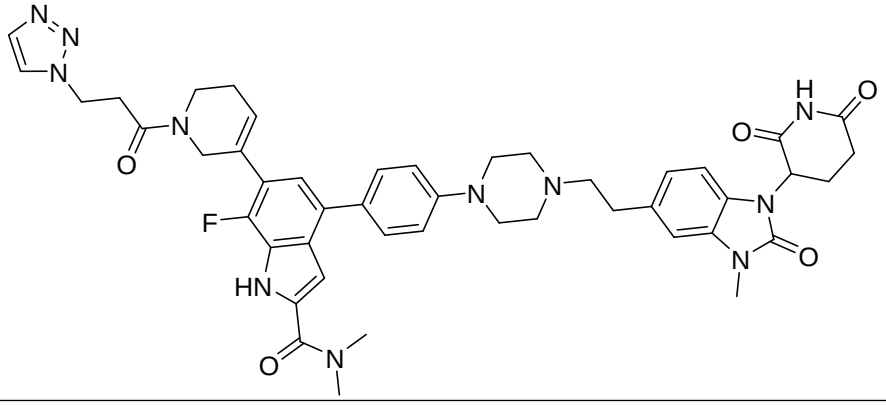
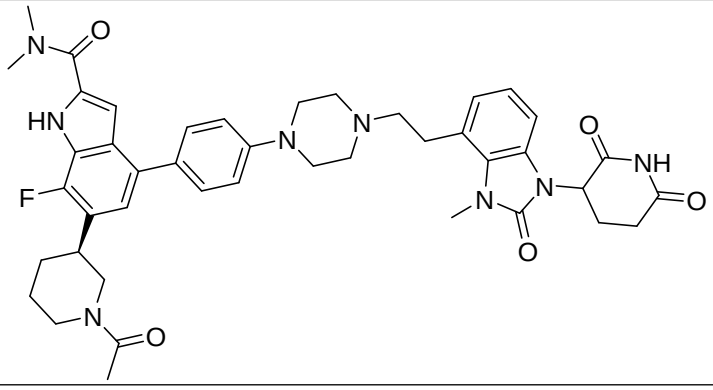
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

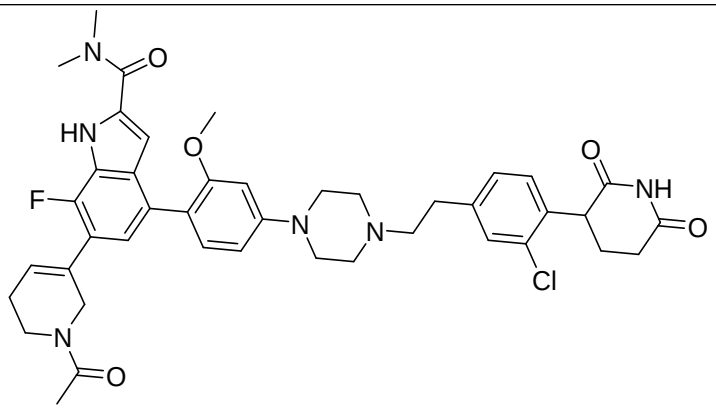
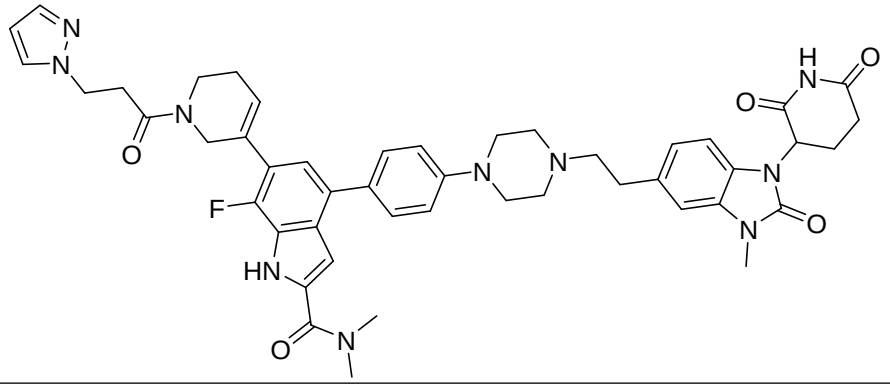
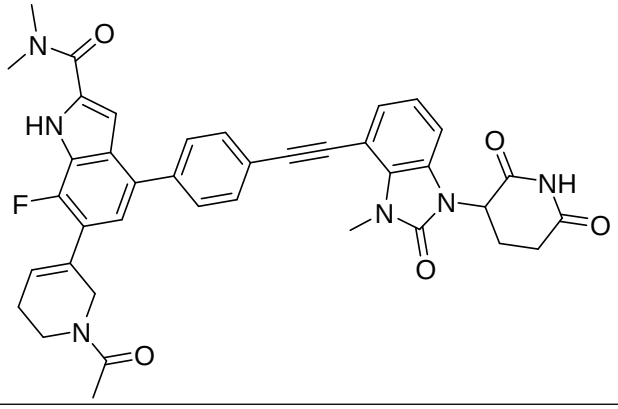
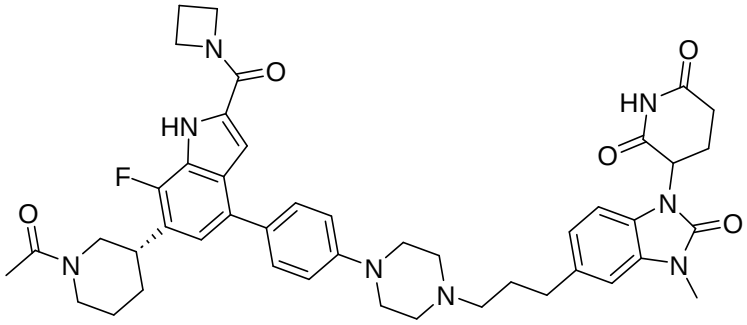
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

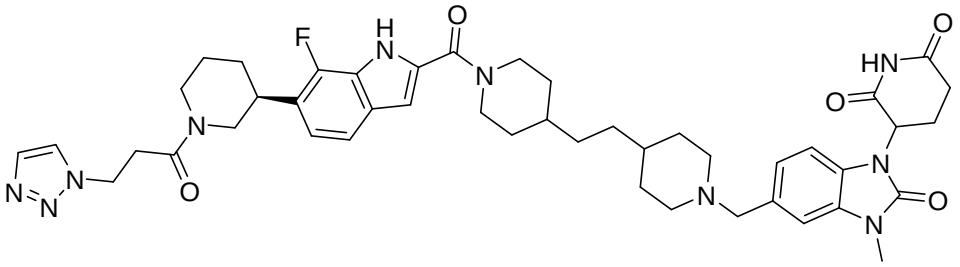
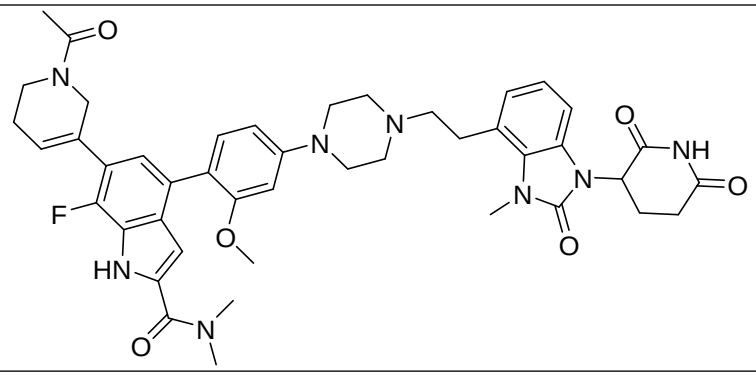
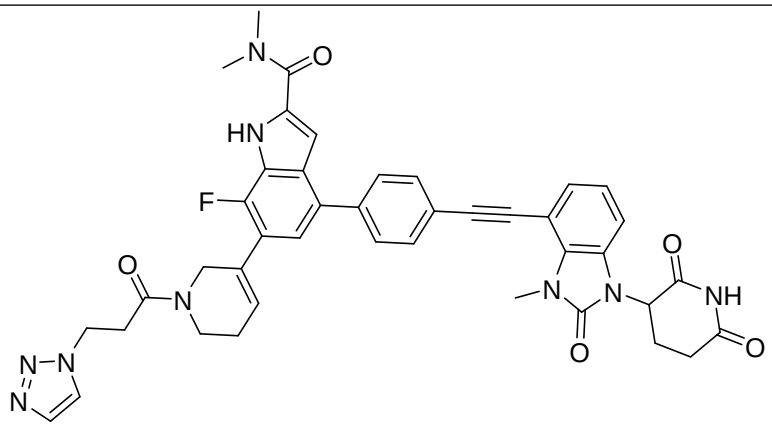
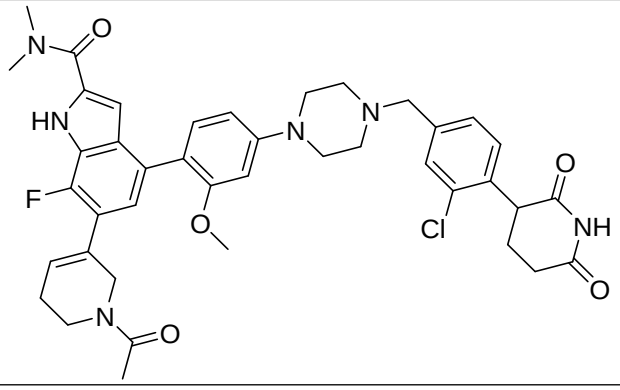
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	

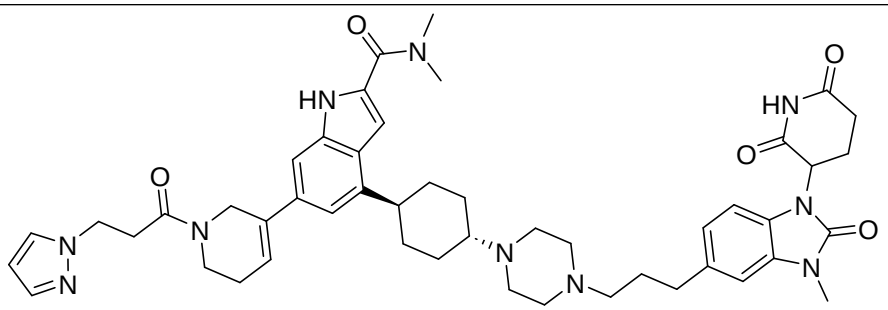
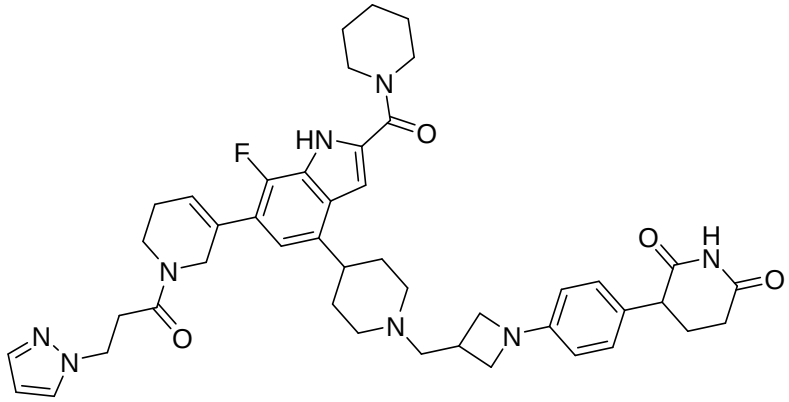
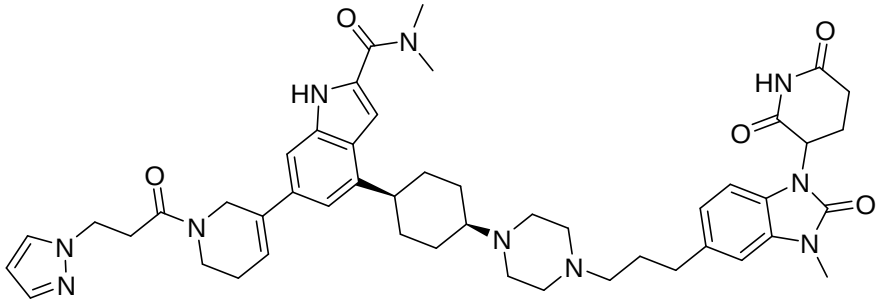
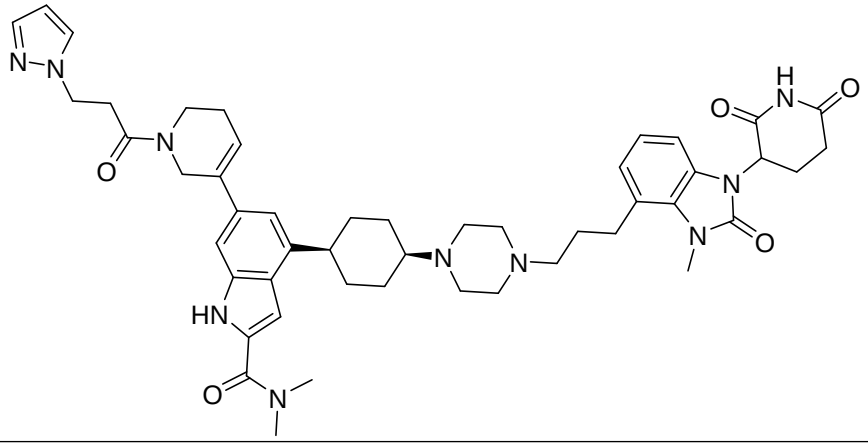
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	
I-233	

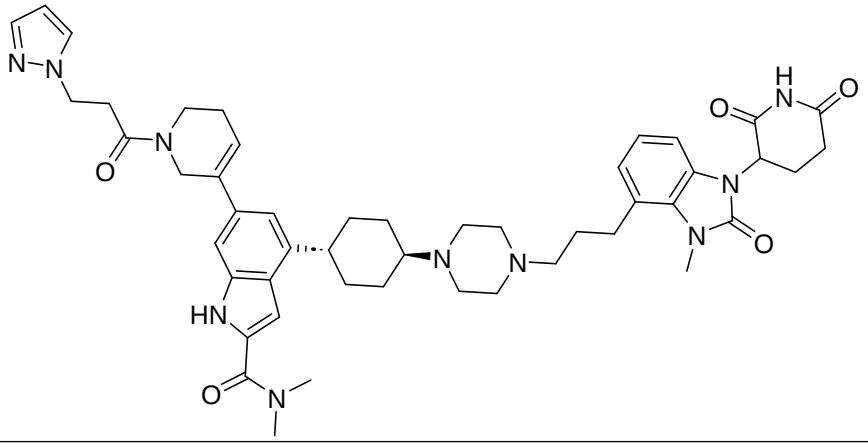
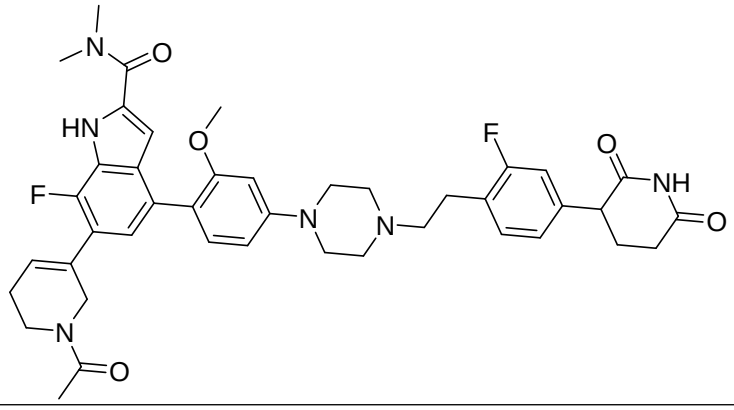
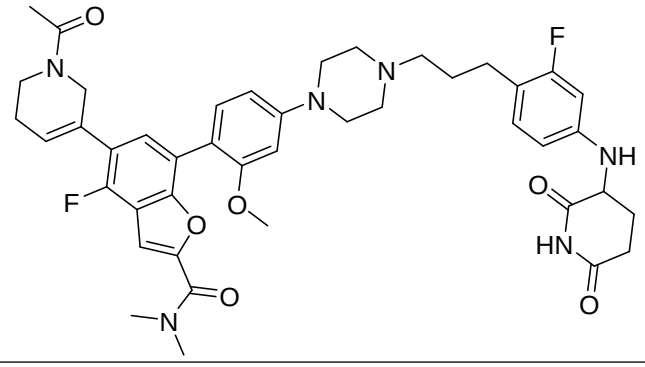
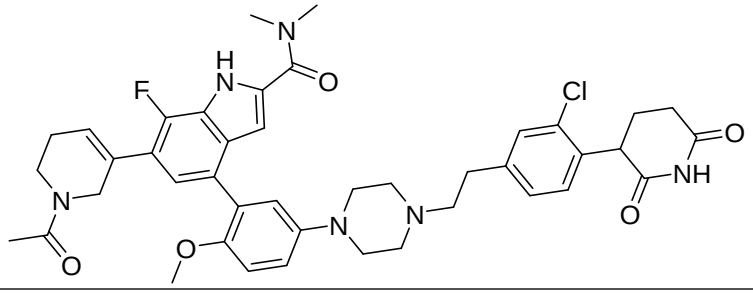
I-234	
I-235	
I-236	
I-237	

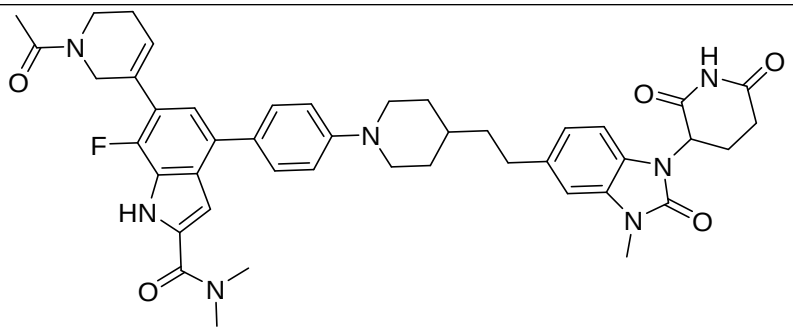
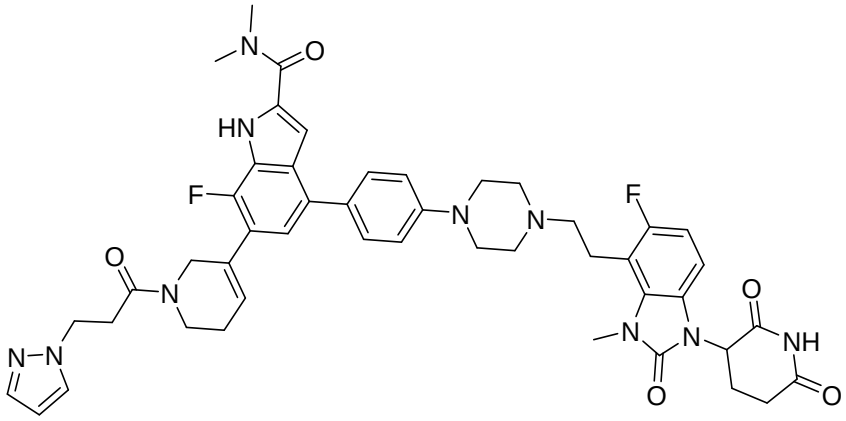
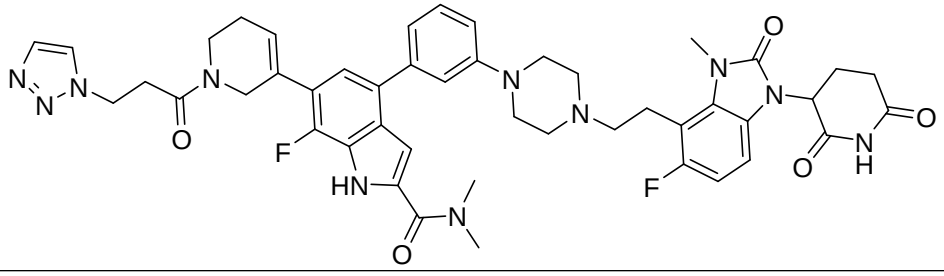
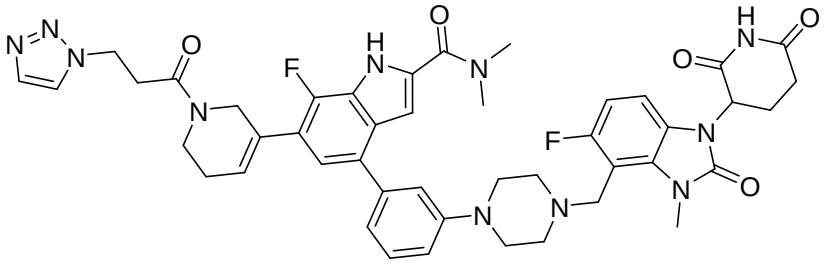
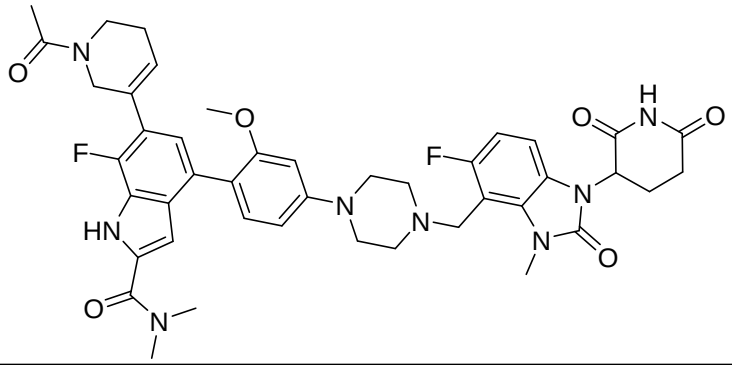
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

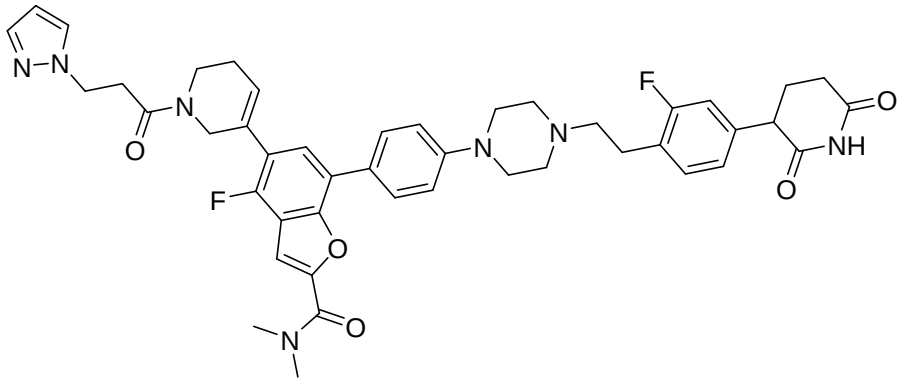
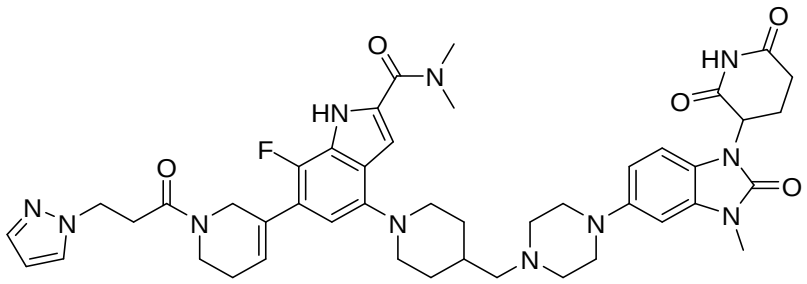
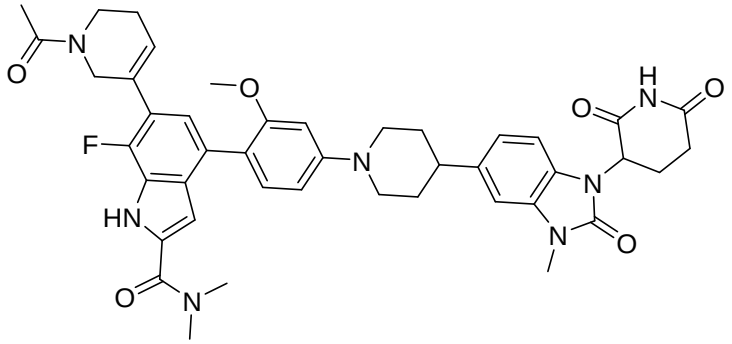
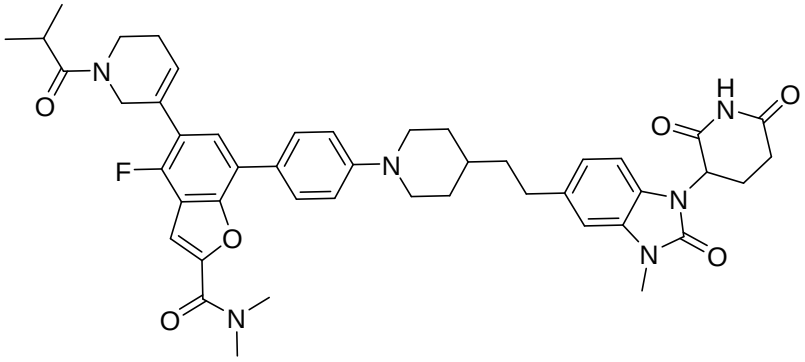
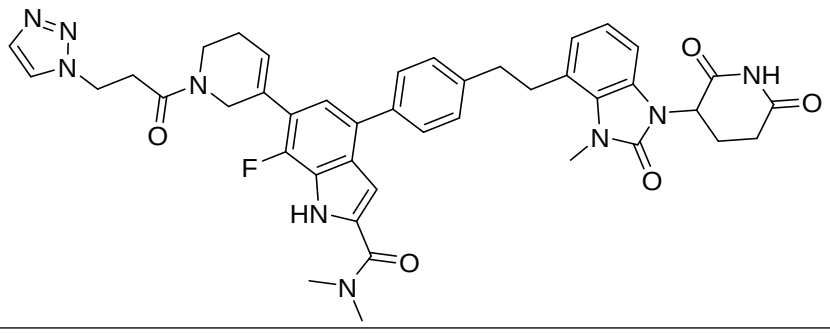
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	

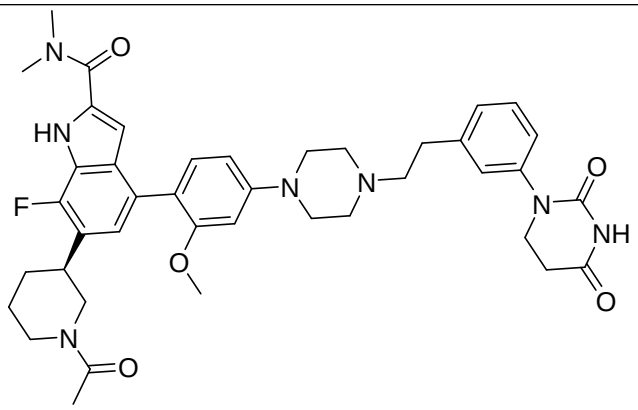
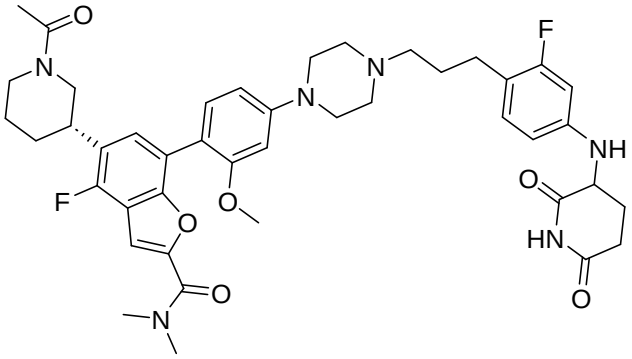
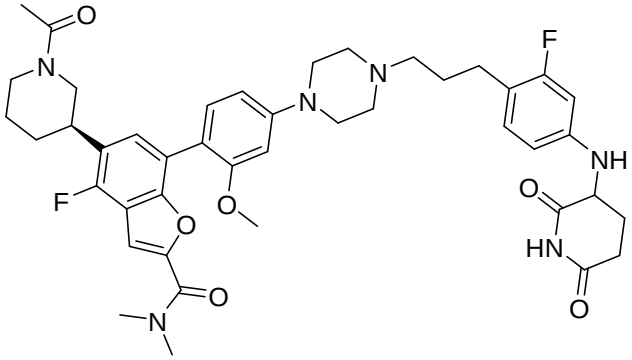
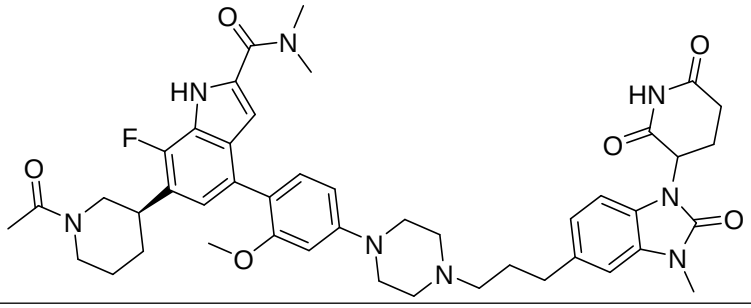
I-246	
I-247	
I-248	
I-249	

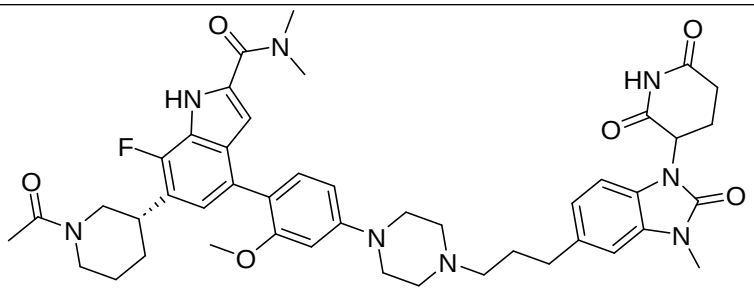
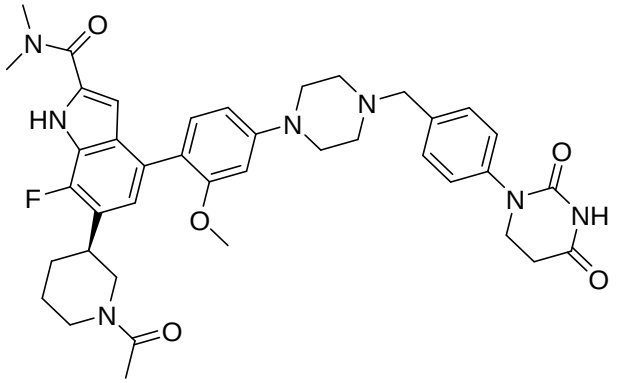
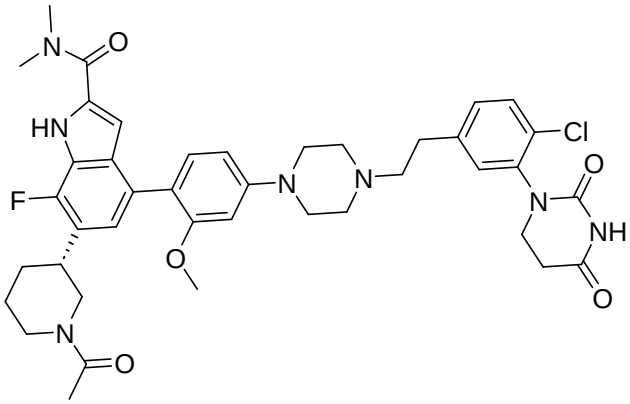
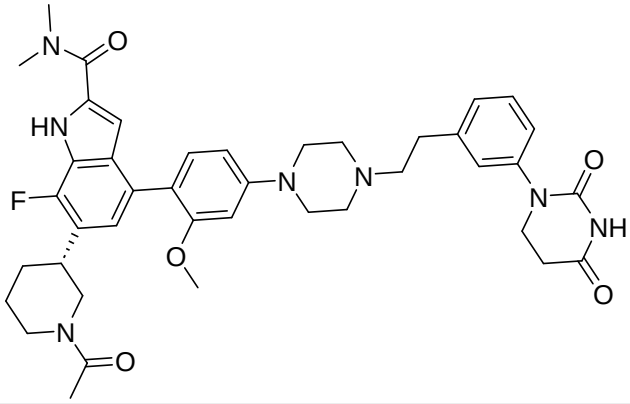
I-250	
I-251	
I-252	
I-253	

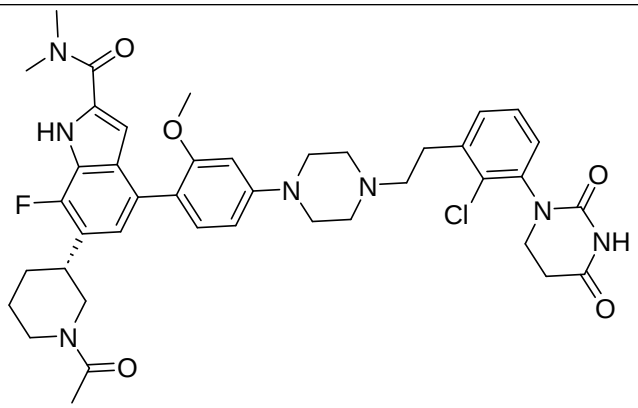
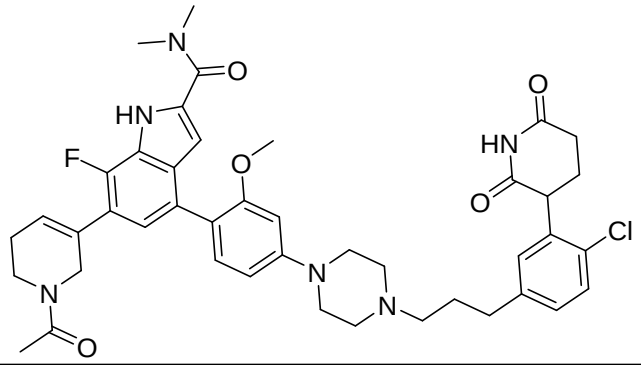
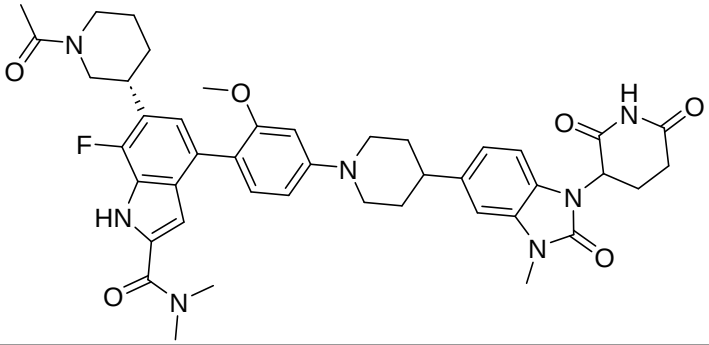
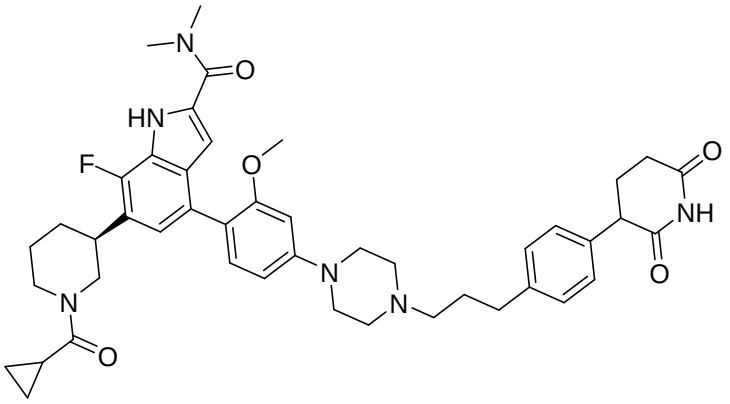
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	

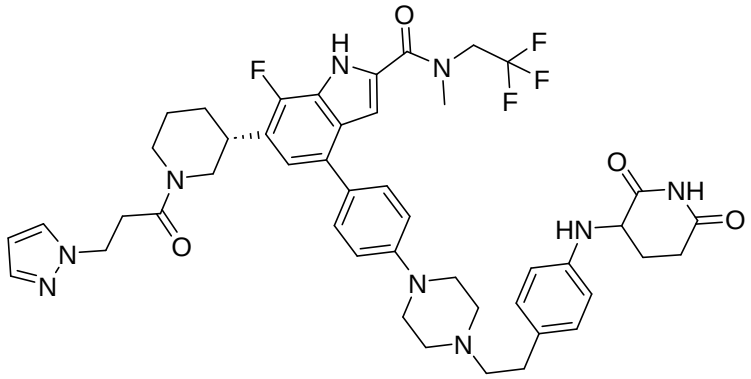
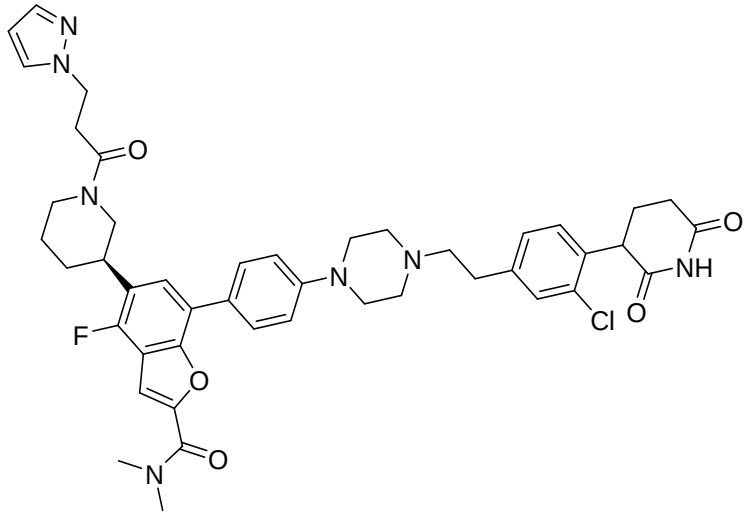
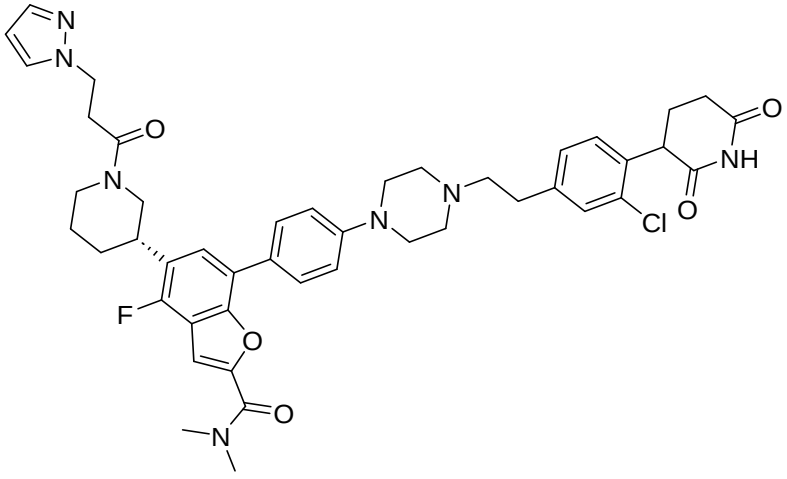
I-258	
I-259	
I-260	
I-261	
I-262	

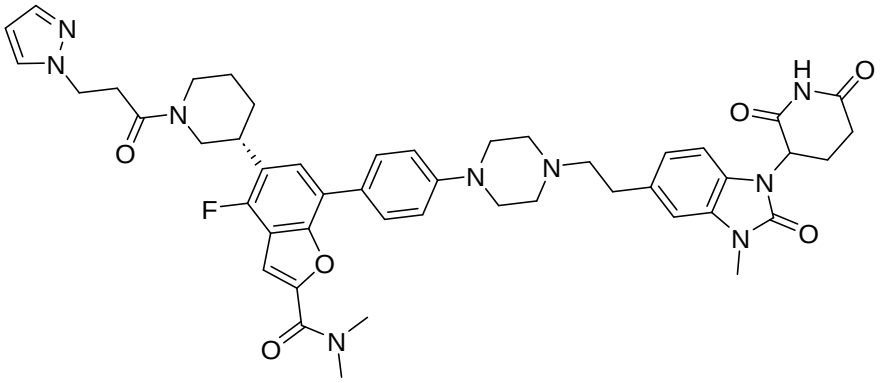
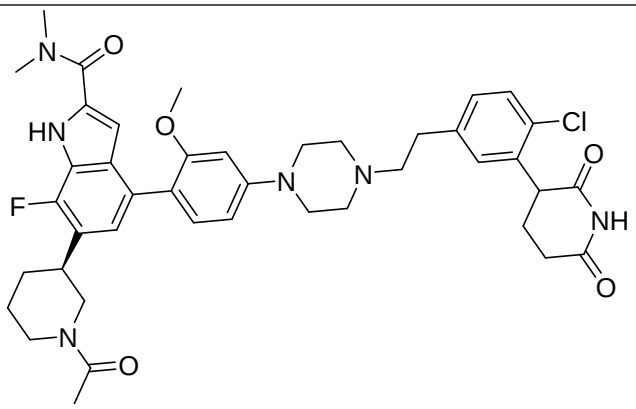
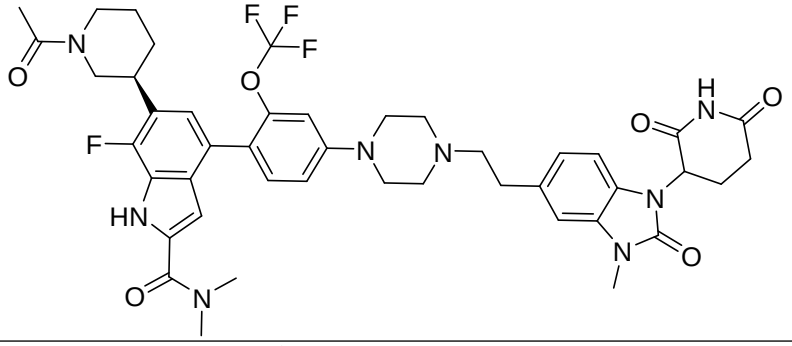
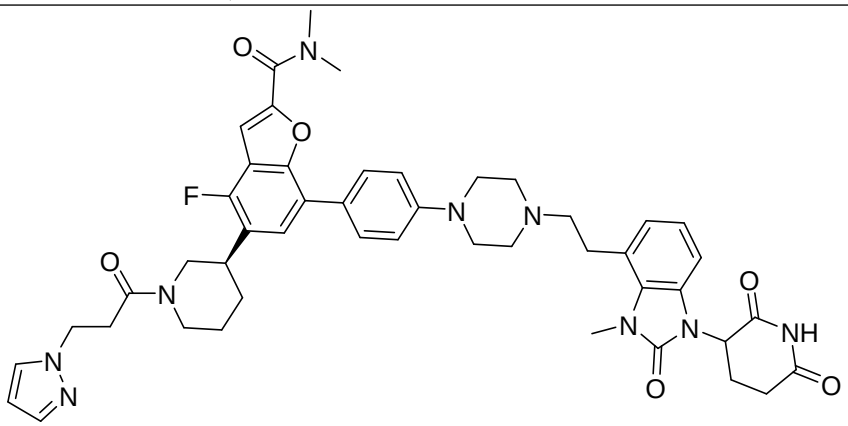
I-263	
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	

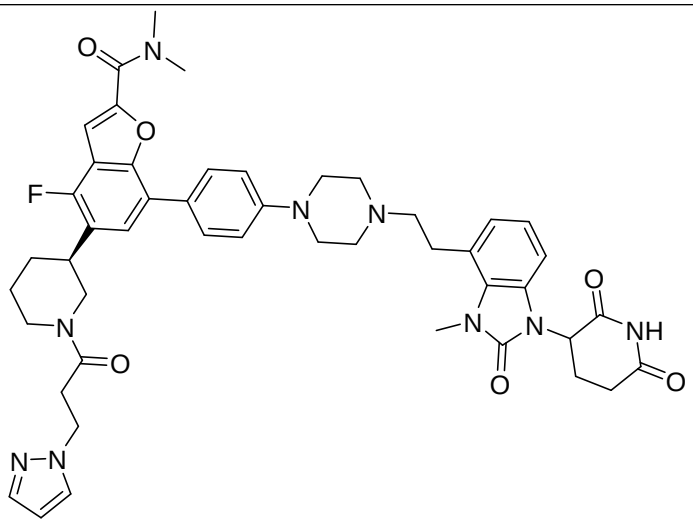
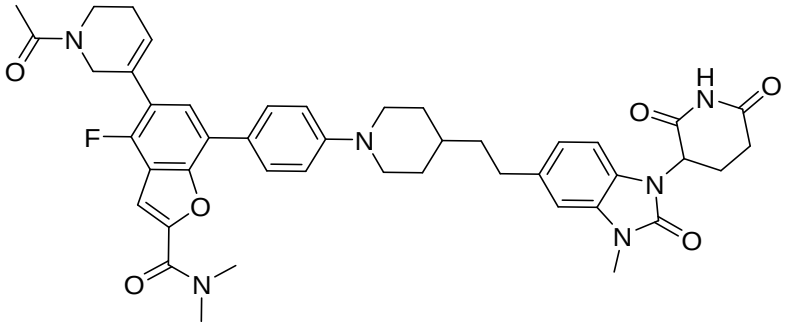
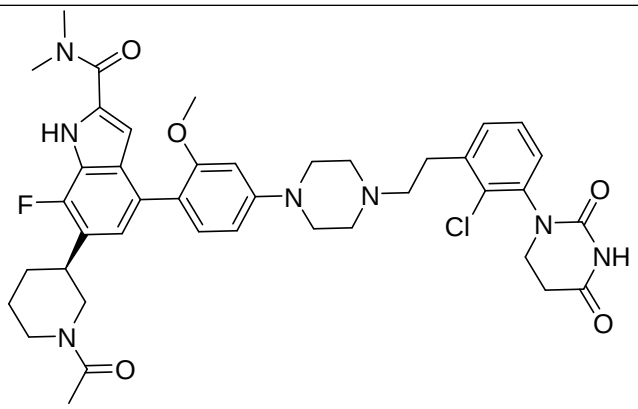
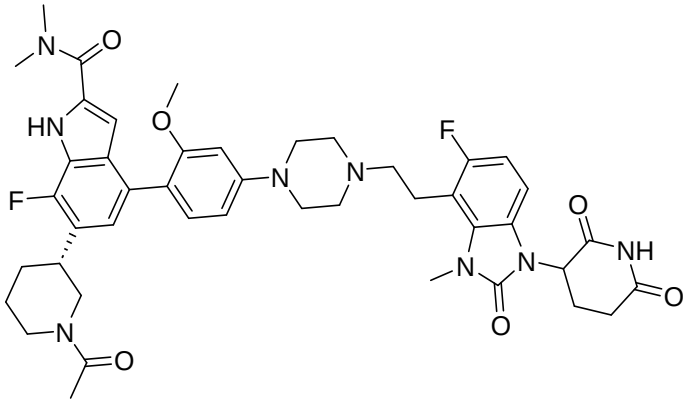
I-268	
I-269	
I-270	
I-271	

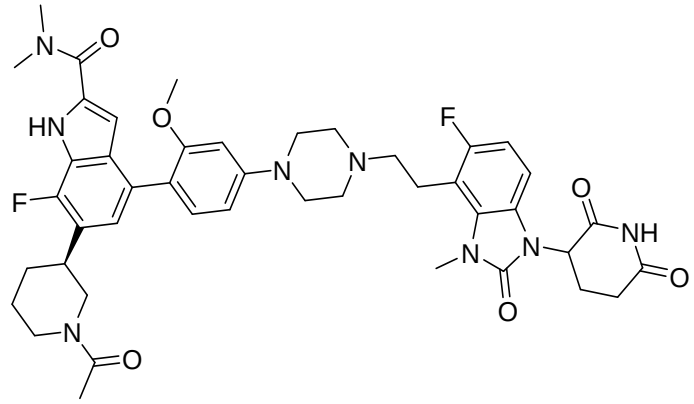
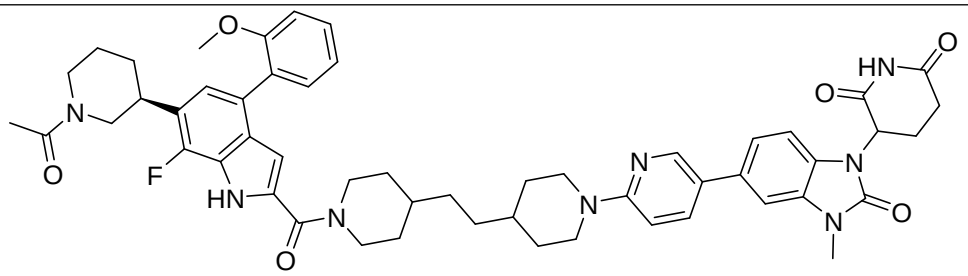
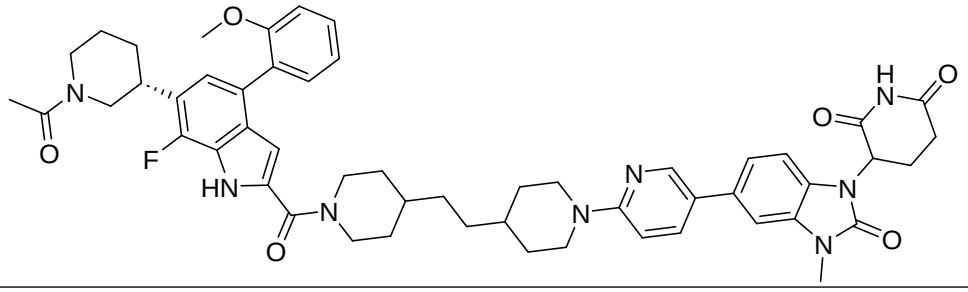
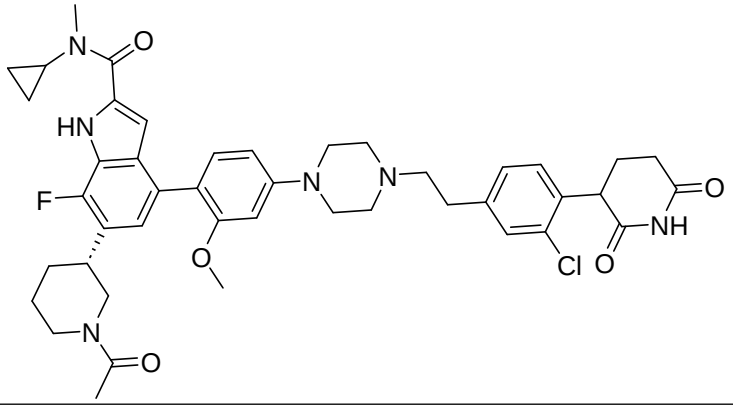
I-272	
I-273	
I-274	
I-275	

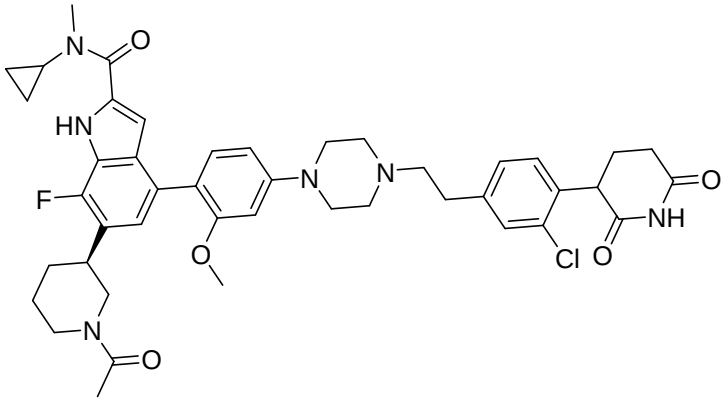
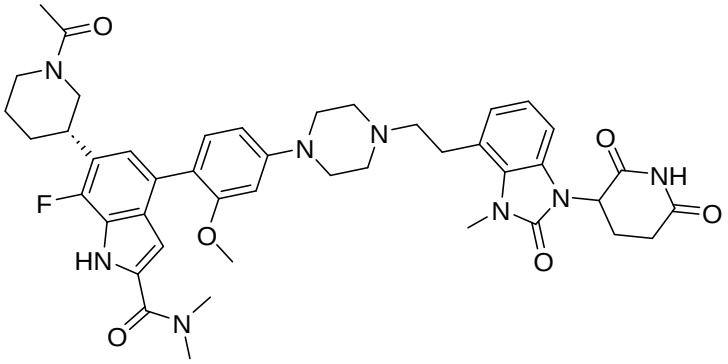
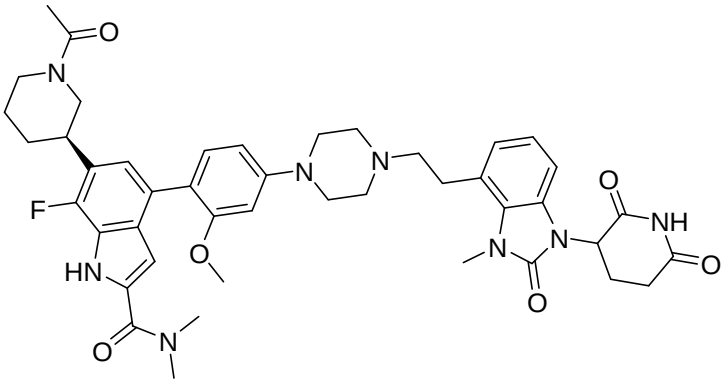
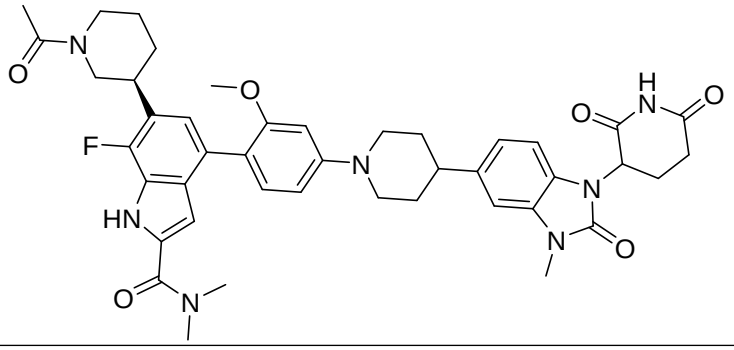
I-276	
I-277	
I-278	
I-279	

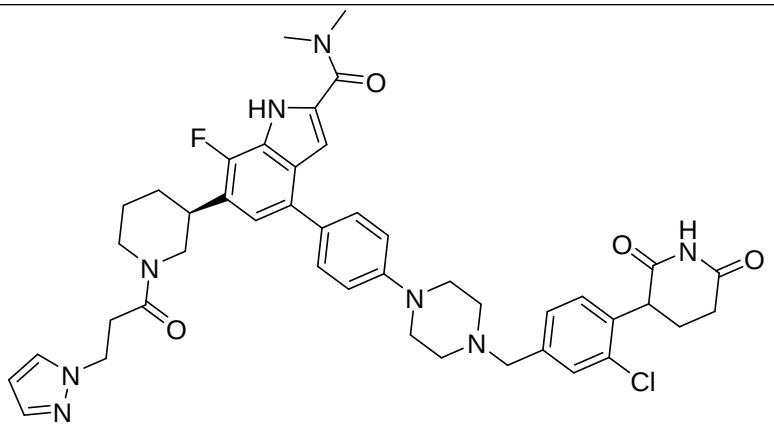
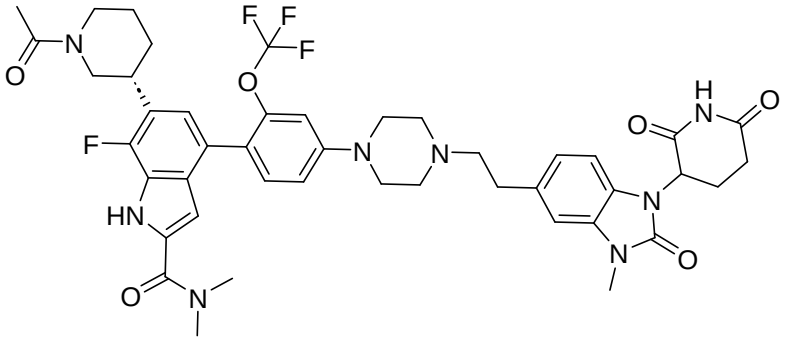
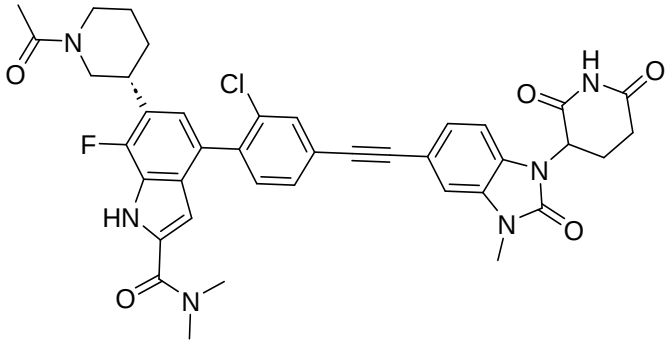
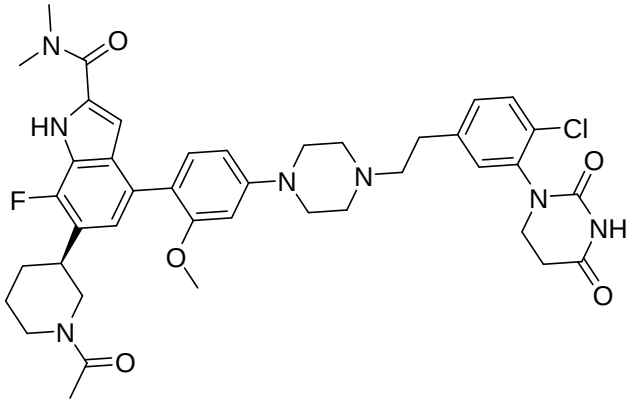
I-280	
I-281	
I-282	

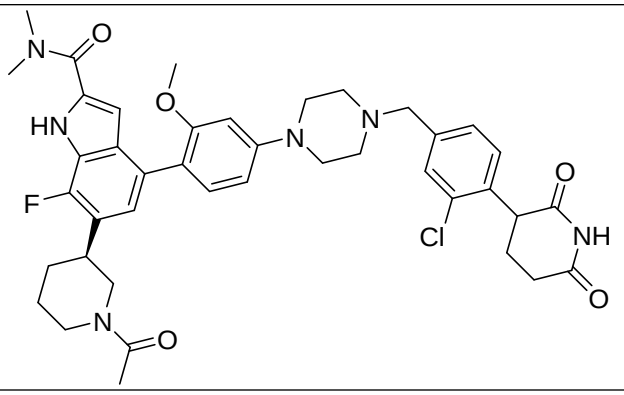
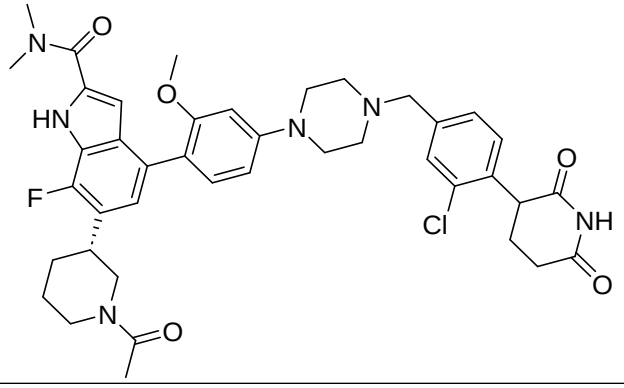
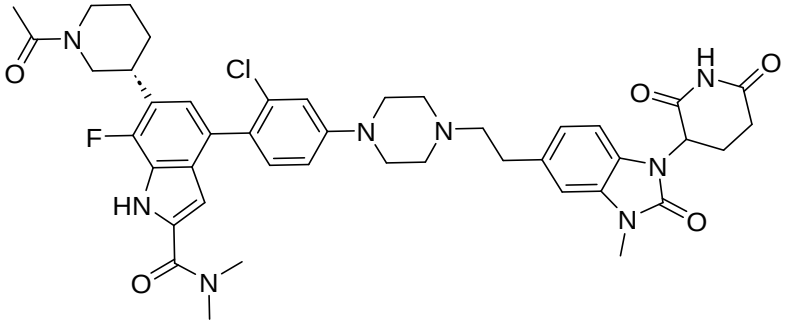
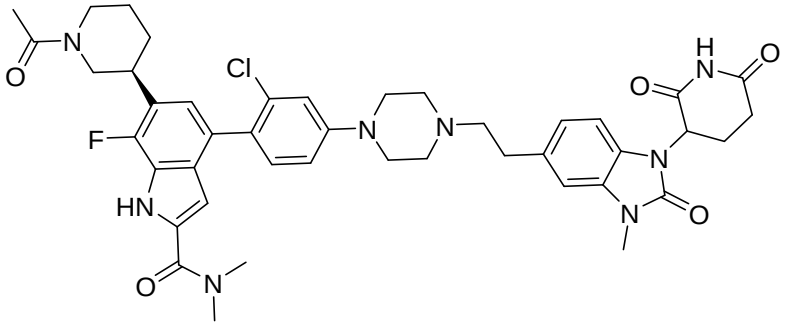
I-283	
I-284	
I-285	
I-286	

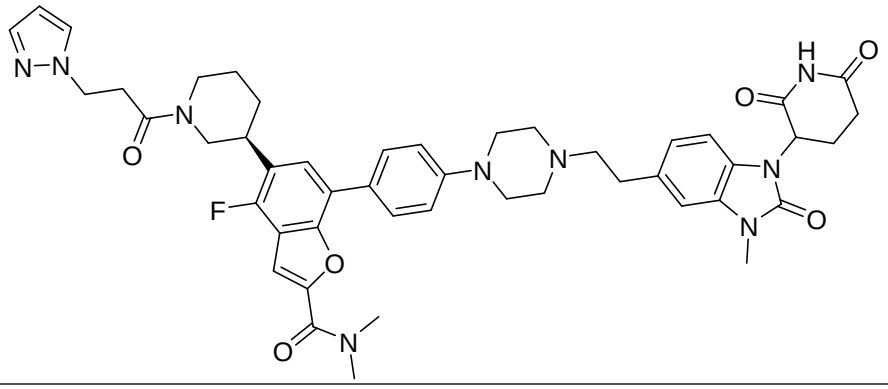
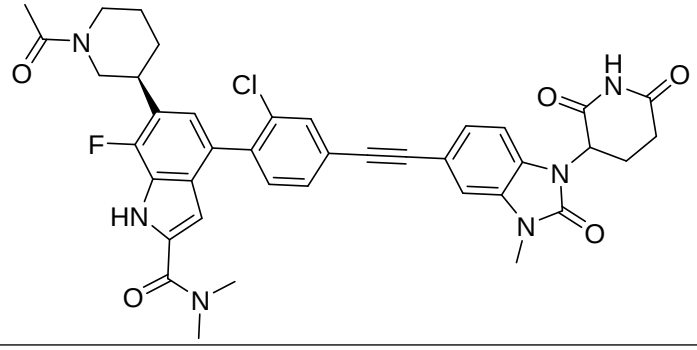
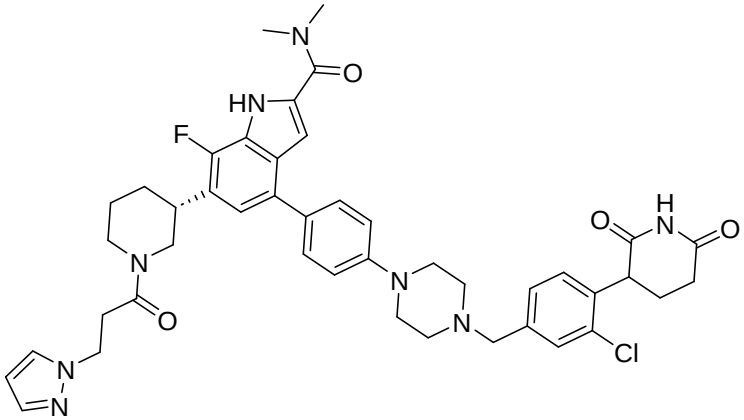
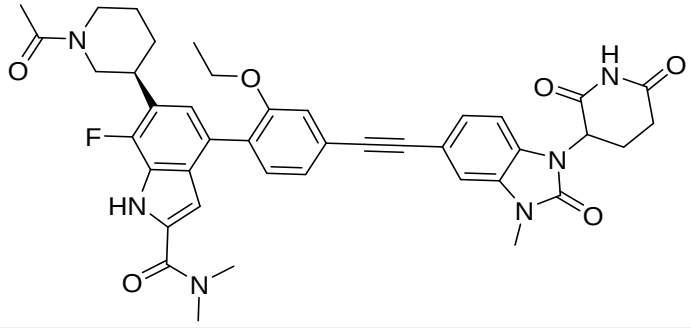
I-287	
I-288	
I-289	
I-290	

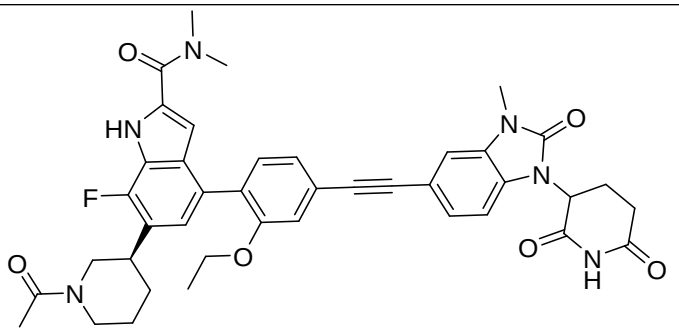
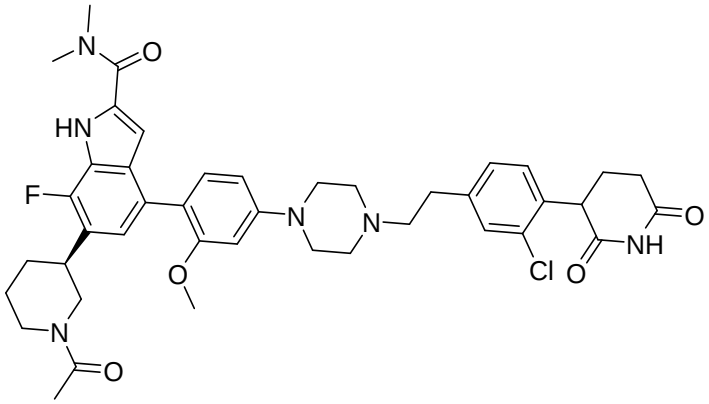
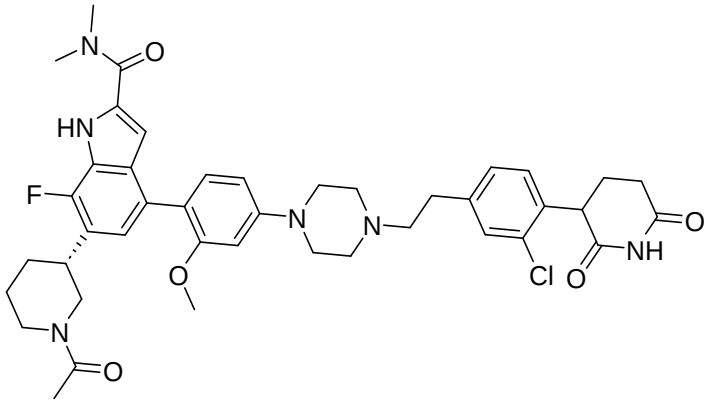
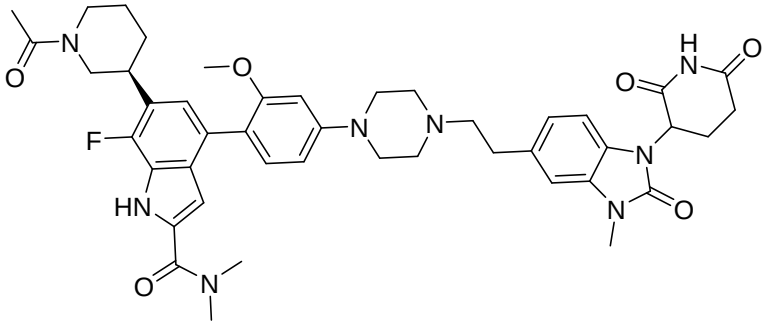
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

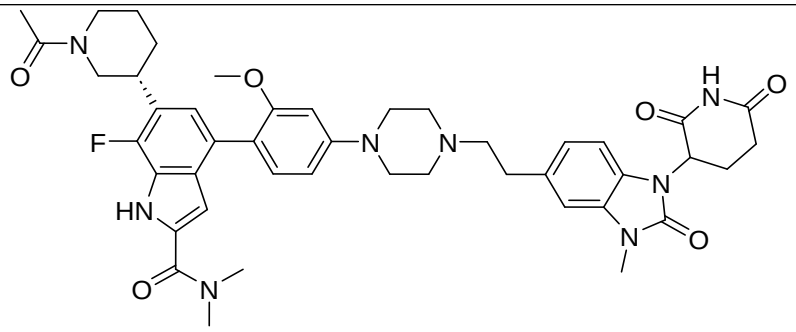
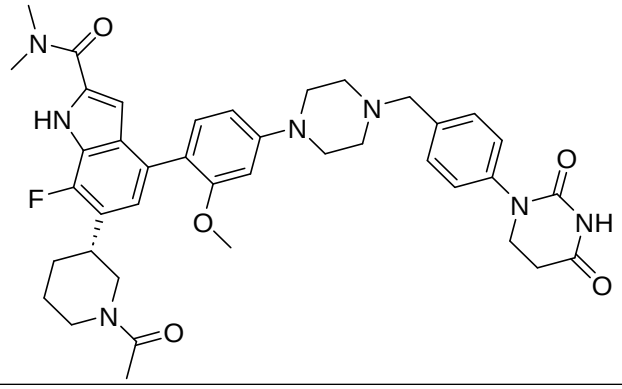
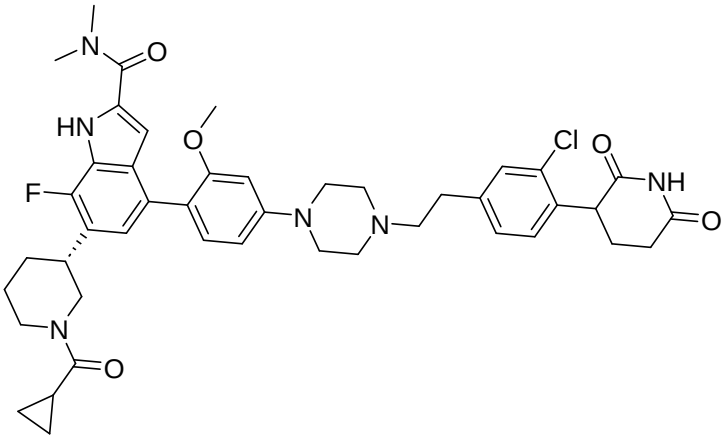
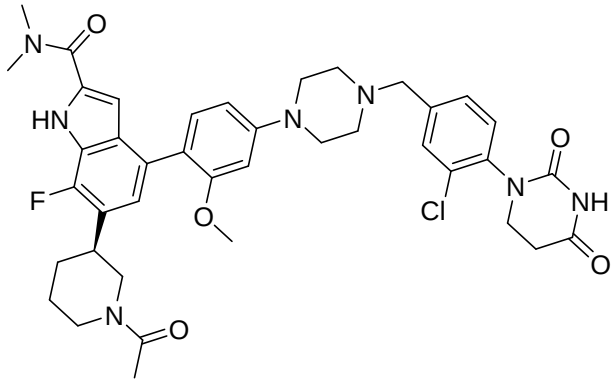
I-295	
I-296	
I-297	
I-298	

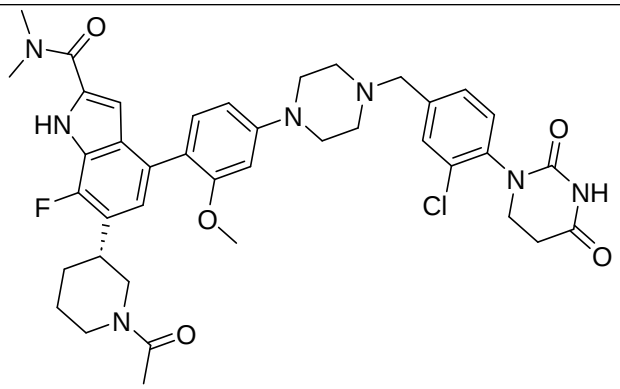
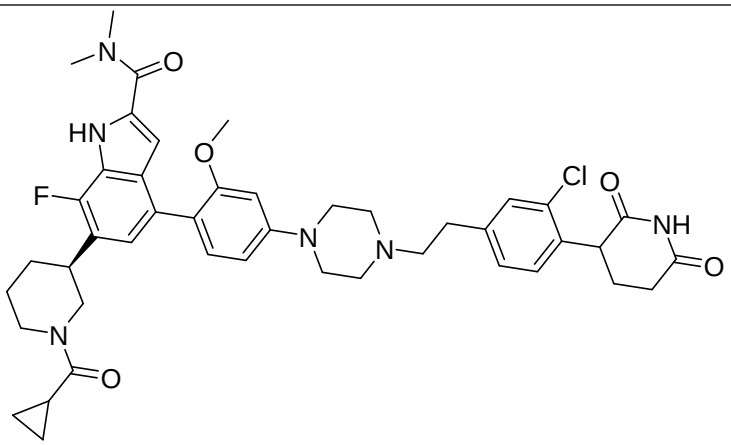
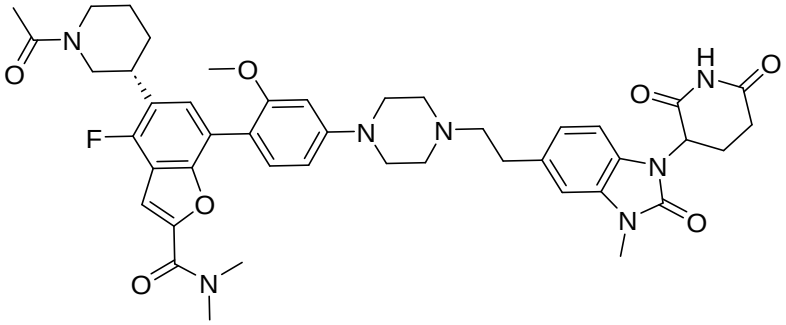
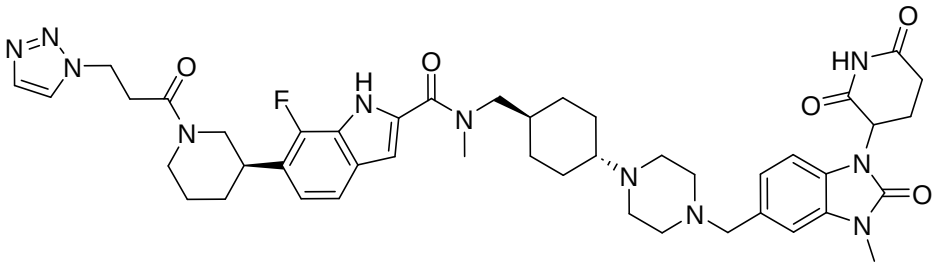
I-299	
I-300	
I-301	
I-302	

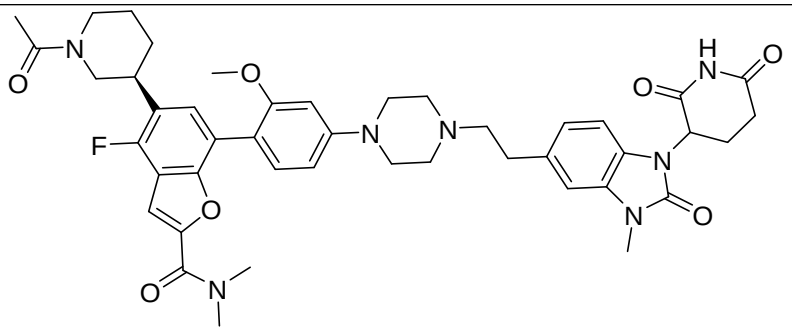
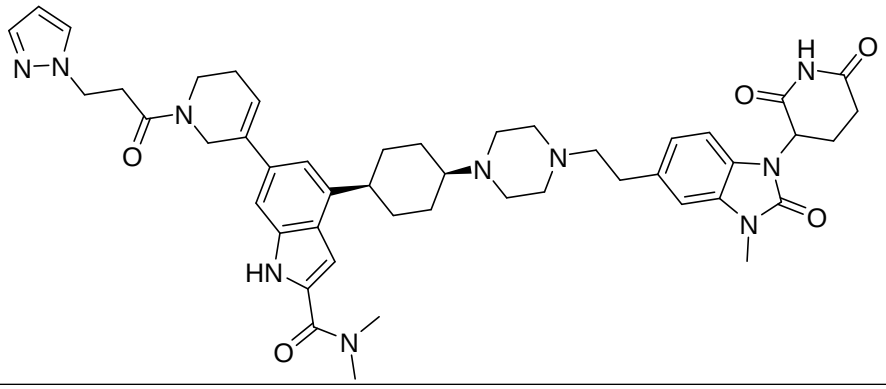
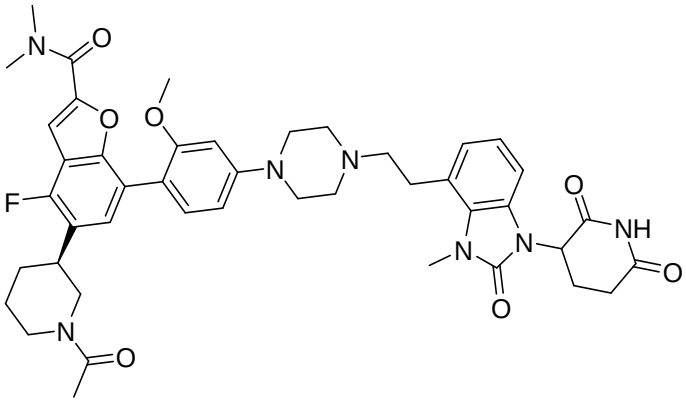
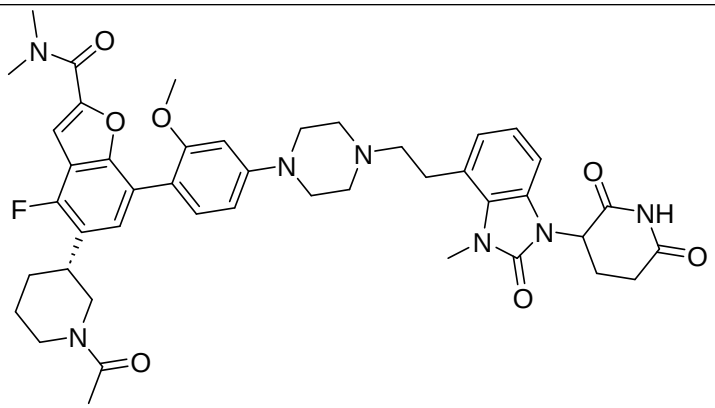
I-303	
I-304	
I-305	
I-306	

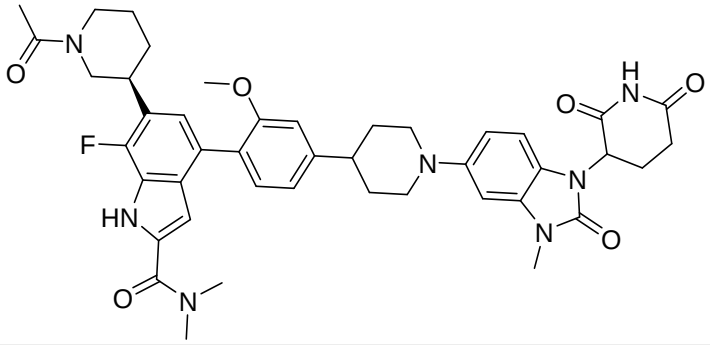
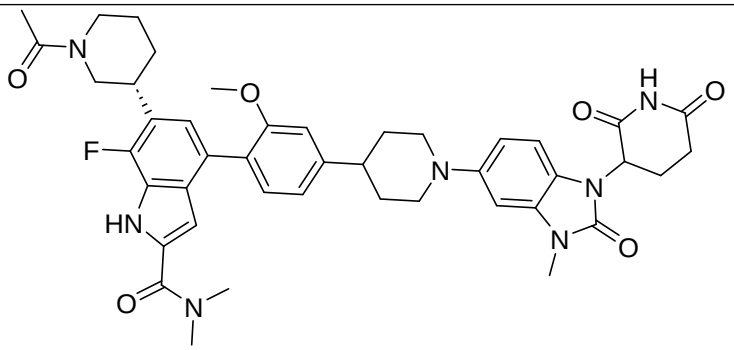
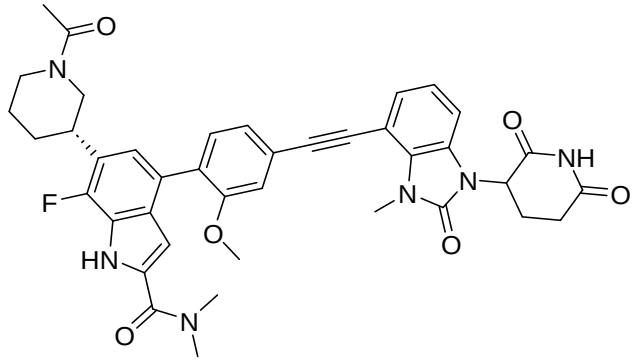
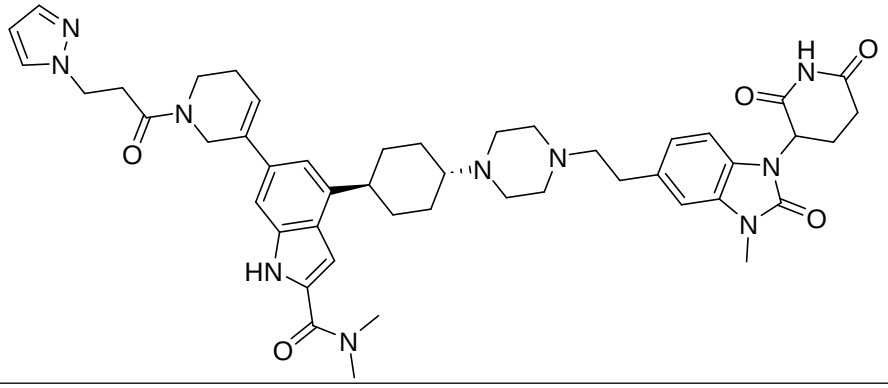
I-307	
I-308	
I-309	
I-310	

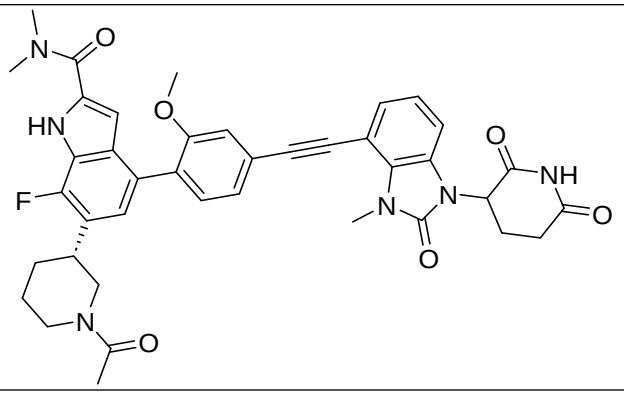
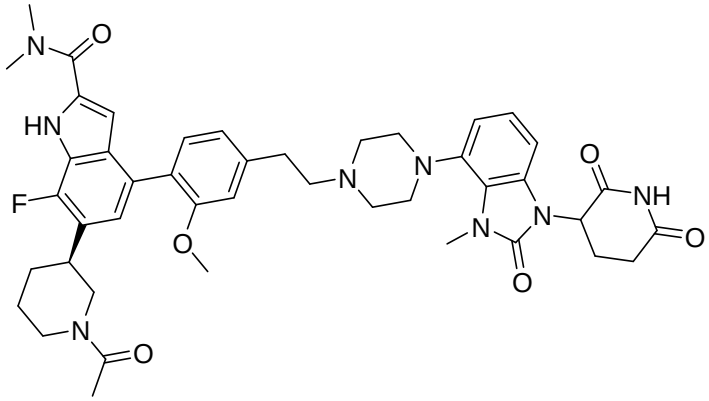
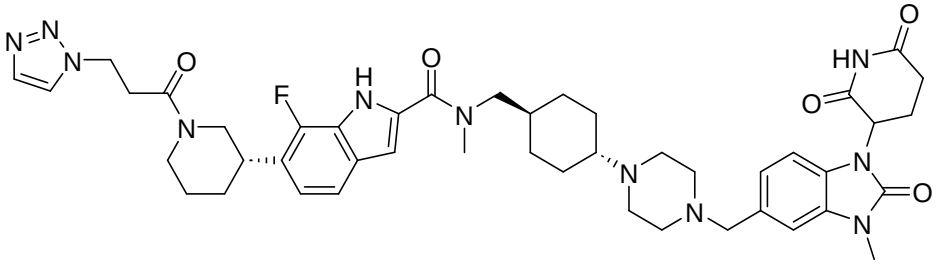
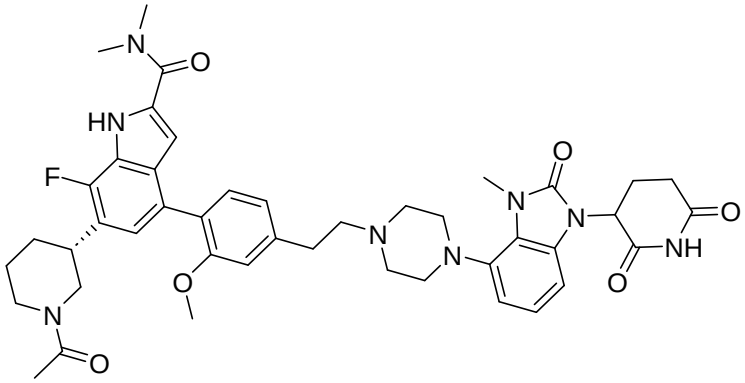
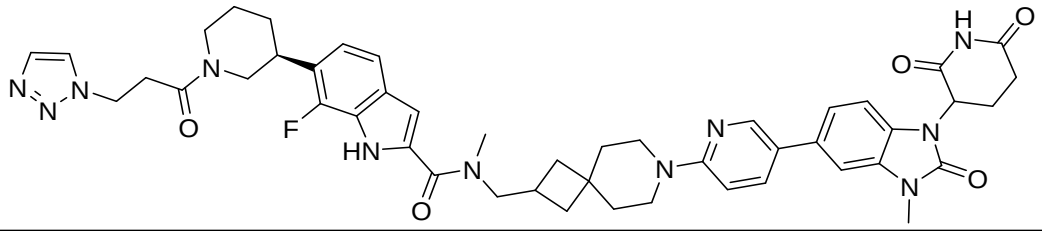
I-311	
I-312	
I-313	
I-314	

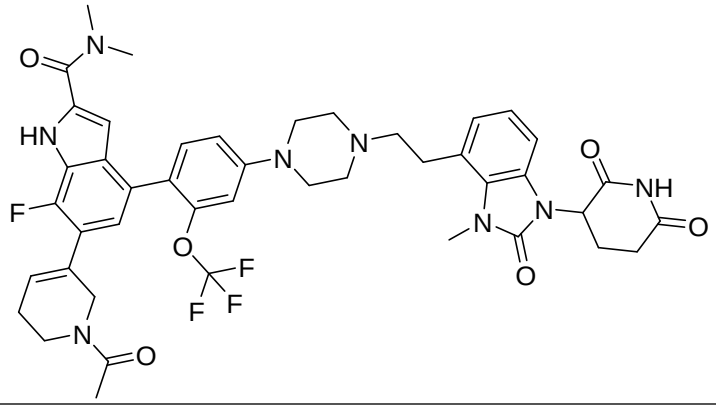
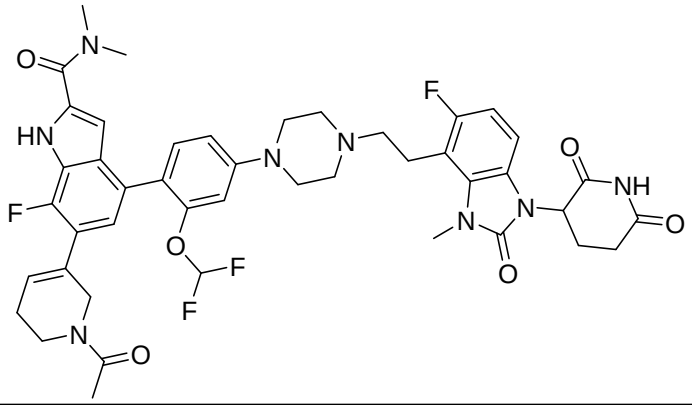
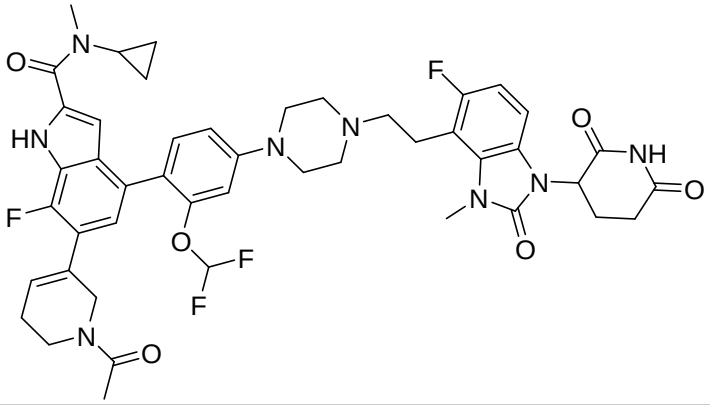
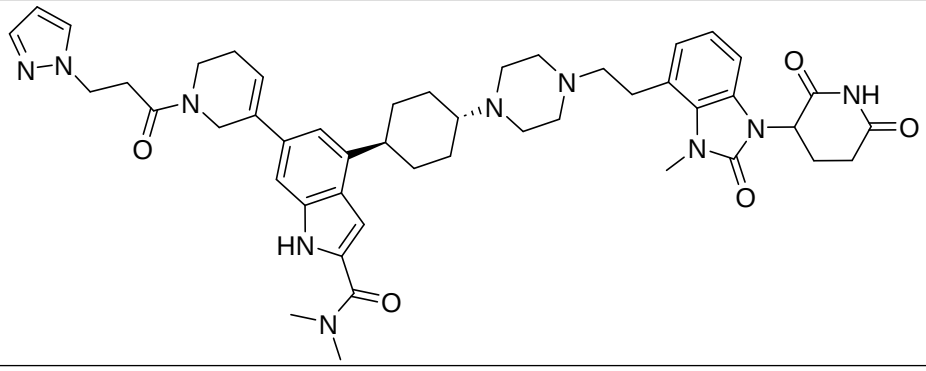
I-315	
I-316	
I-317	
I-318	

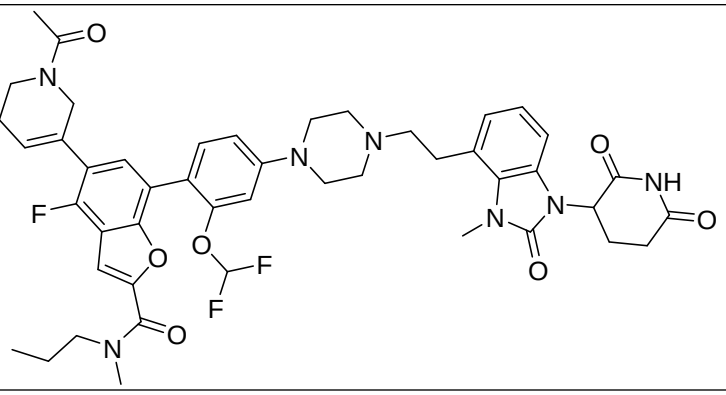
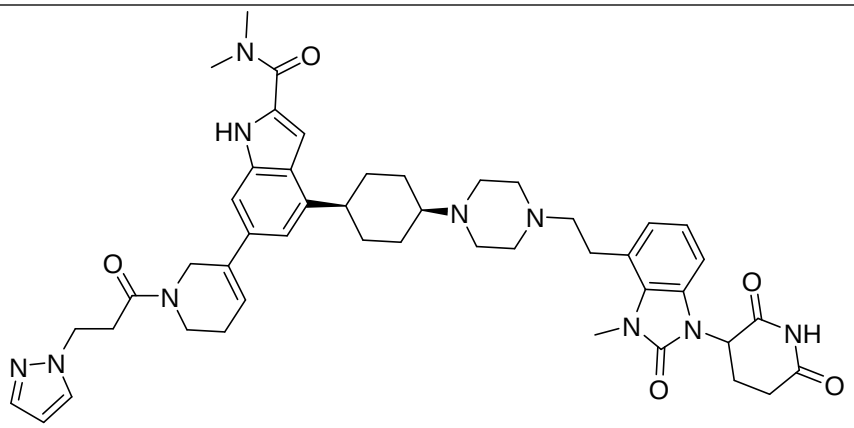
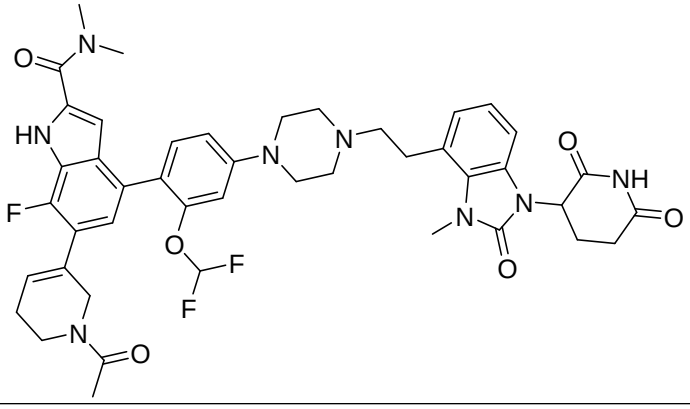
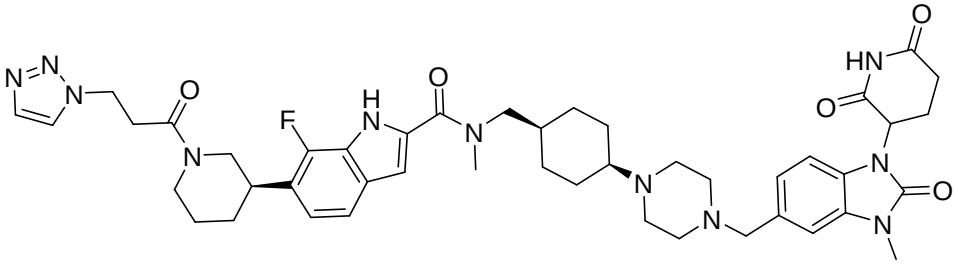
I-319	
I-320	
I-321	
I-322	

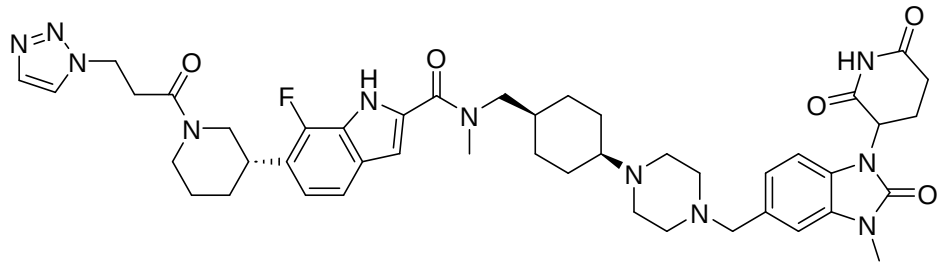
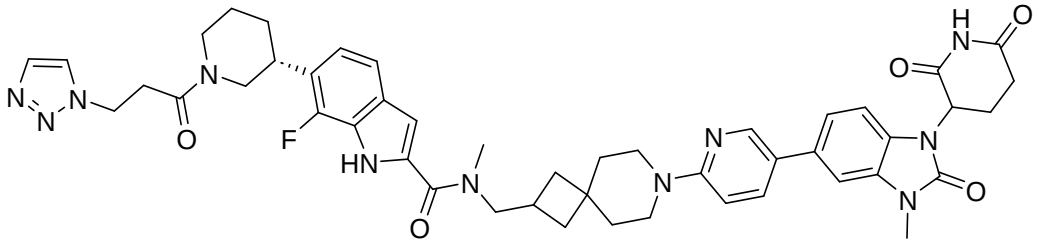
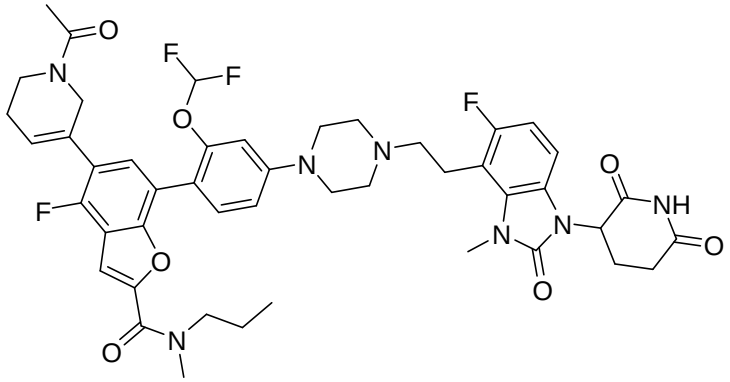
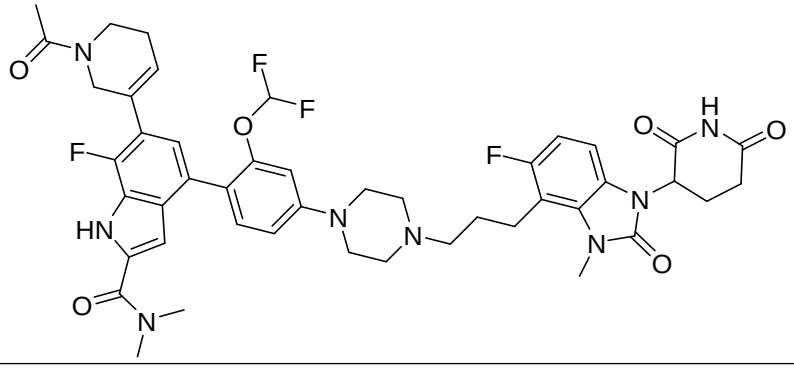
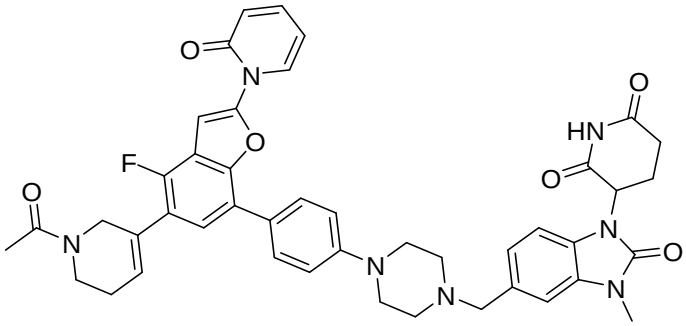
I-323	
I-324	
I-325	
I-326	

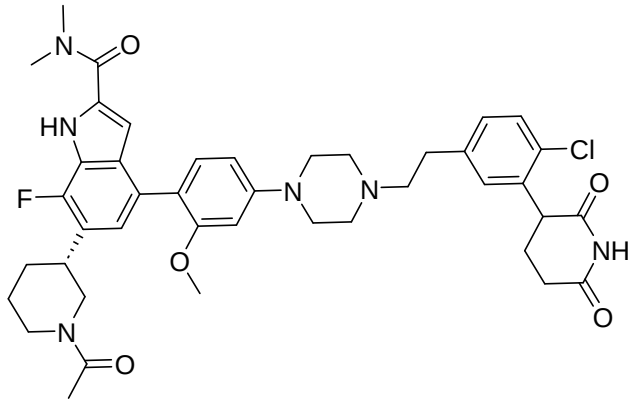
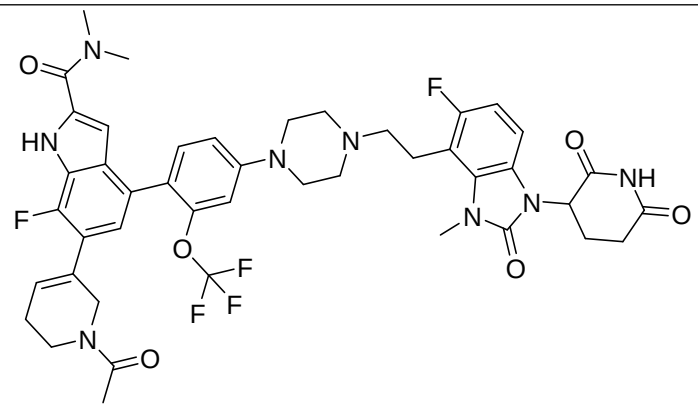
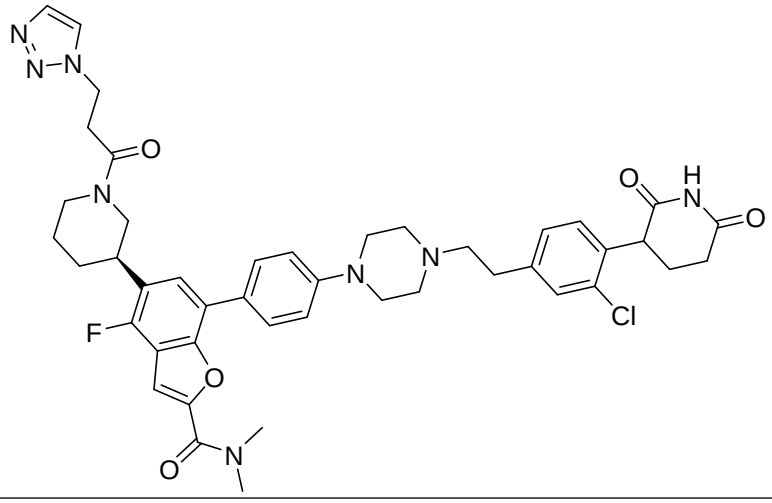
I-327	
I-328	
I-329	
I-330	

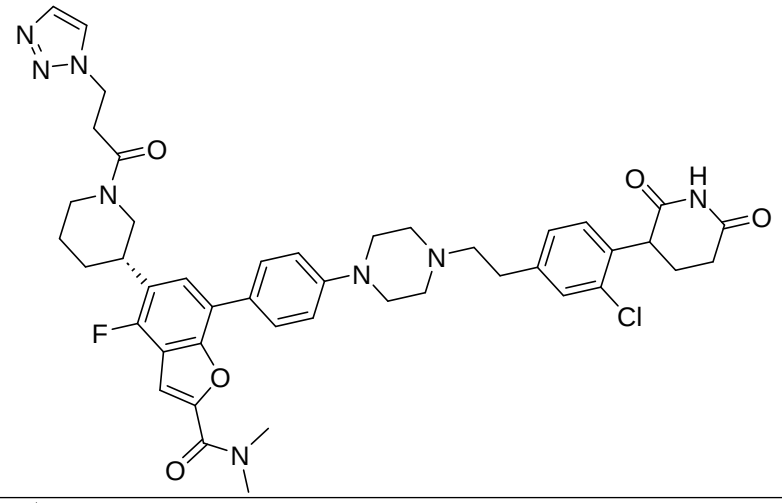
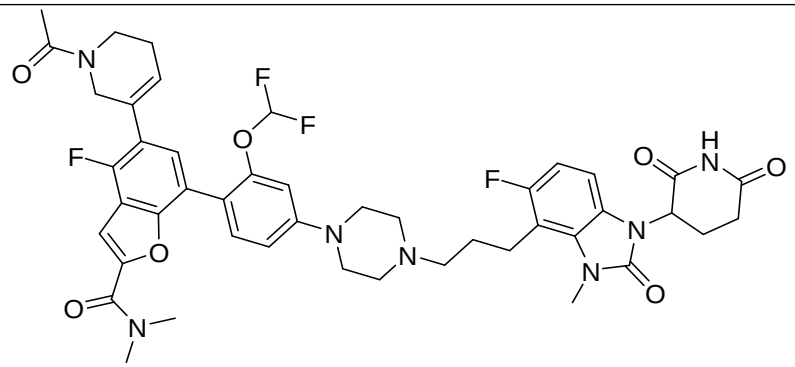
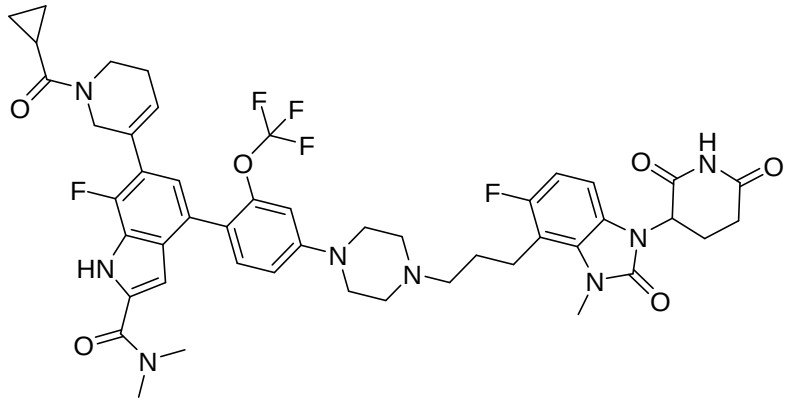
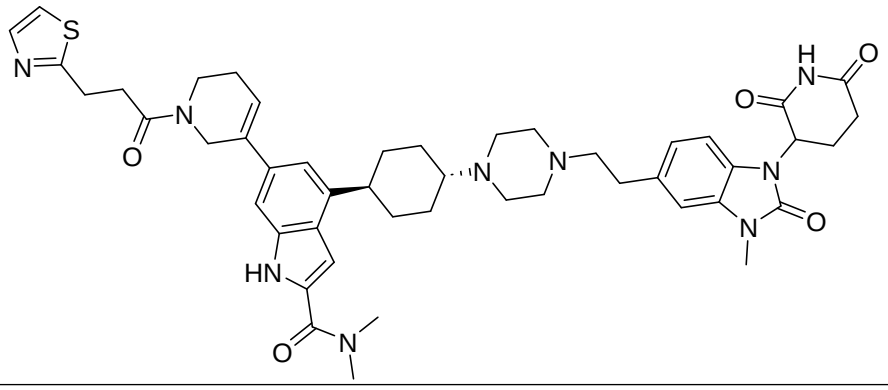
I-331	
I-332	
I-333	
I-334	
I-335	

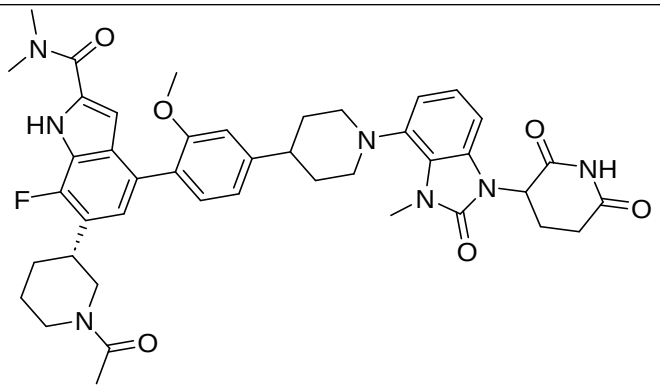
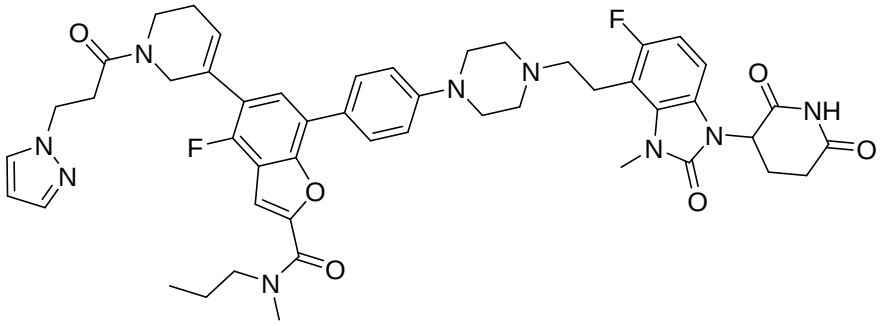
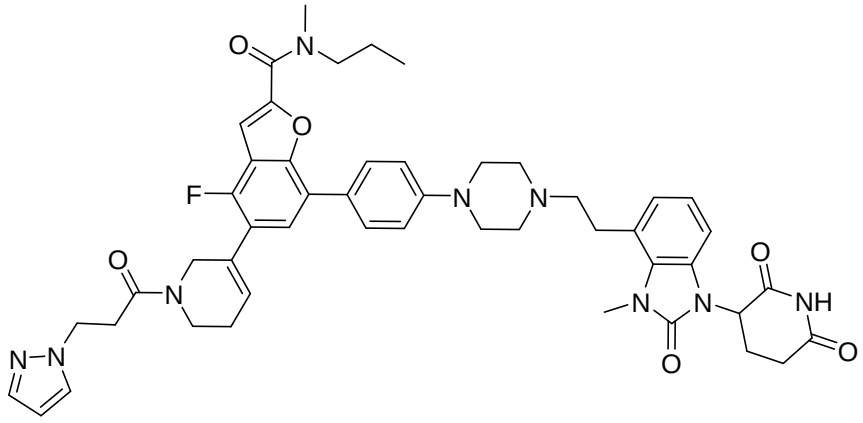
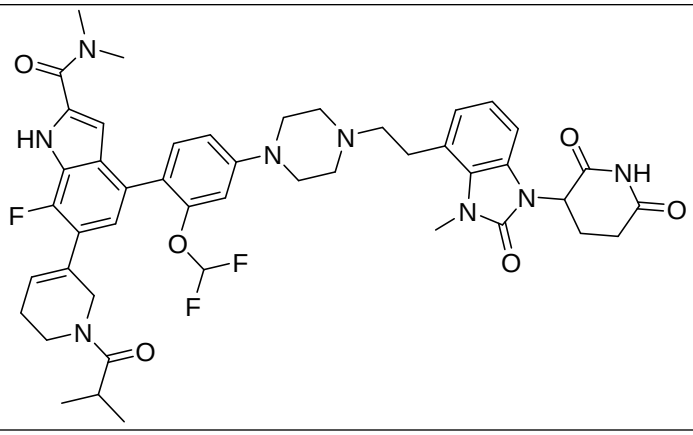
I-336	
I-337	
I-338	
I-339	

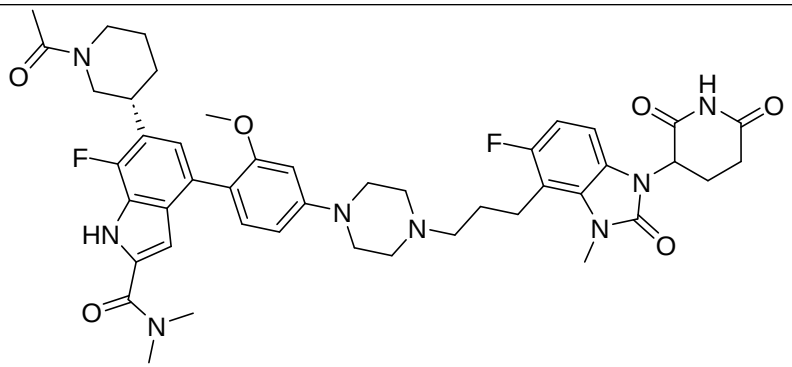
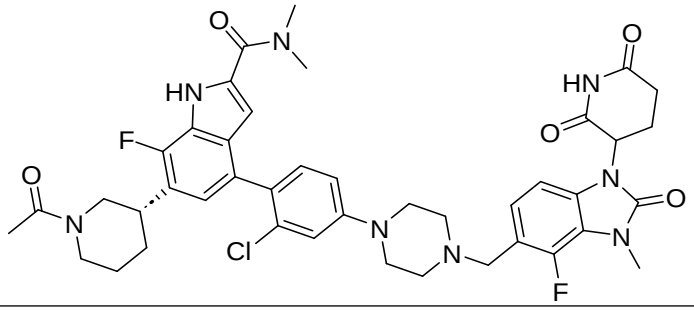
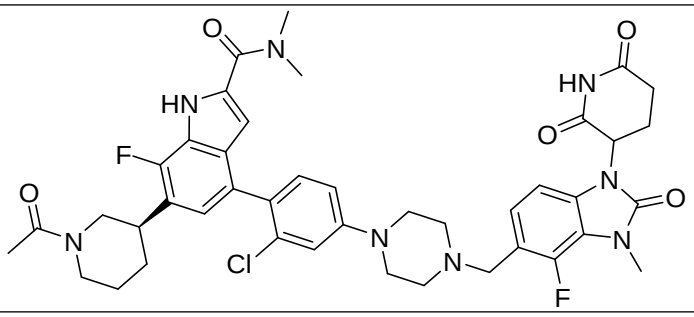
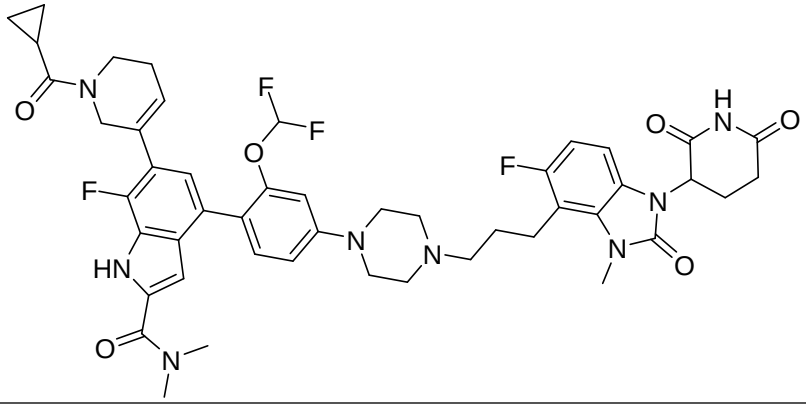
I-340	
I-341	
I-342	
I-343	

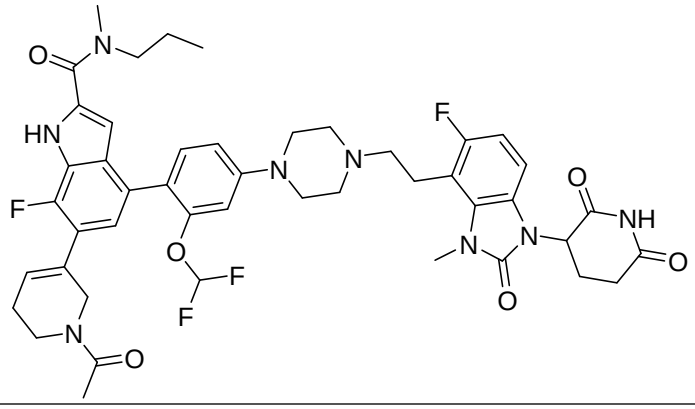
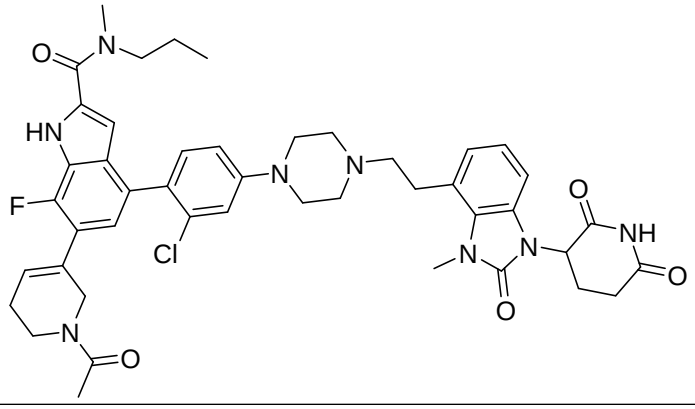
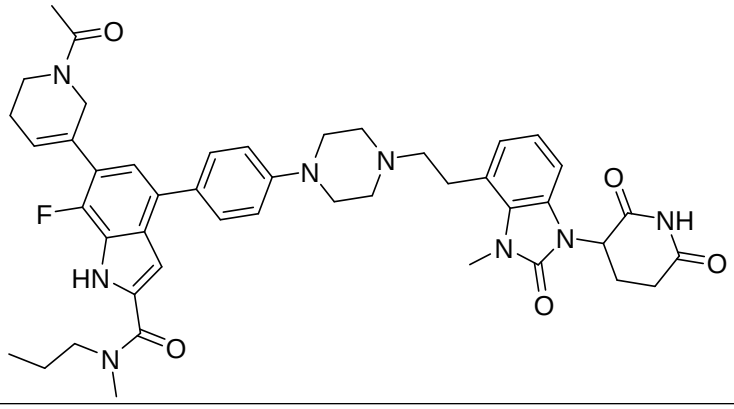
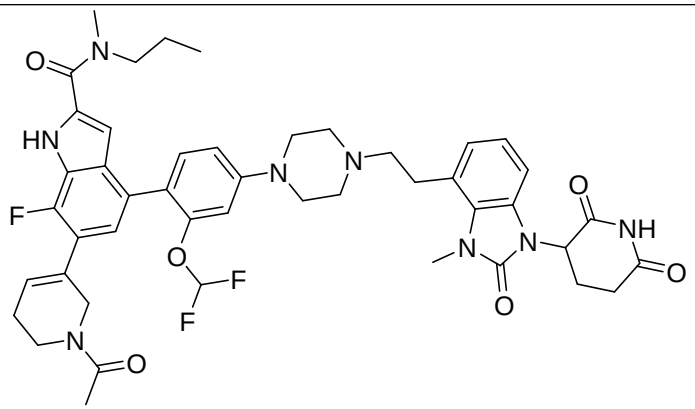
I-344	
I-345	
I-346	
I-347	
I-348	

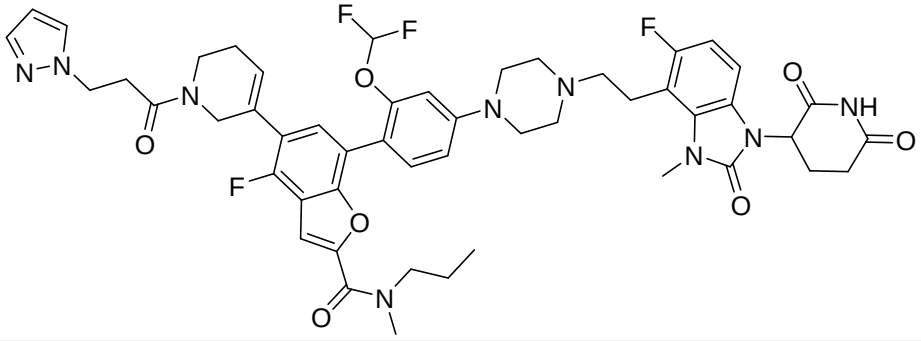
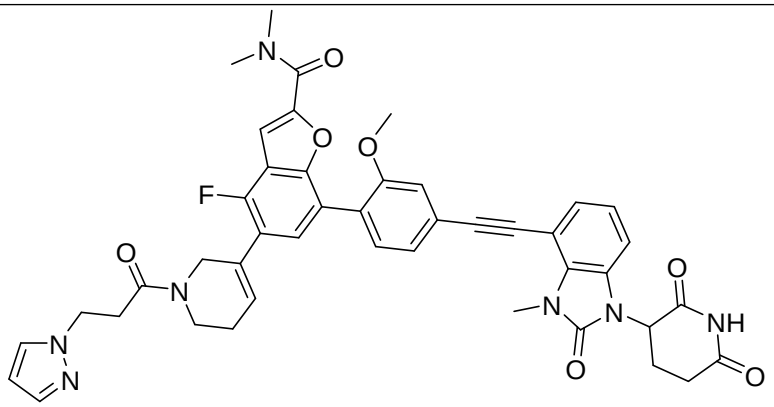
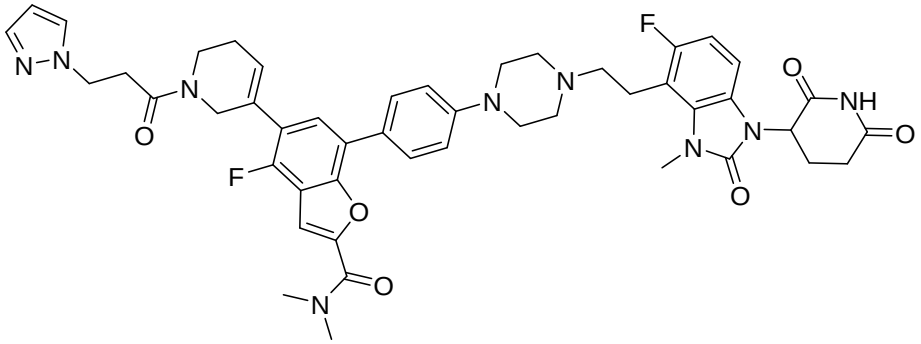
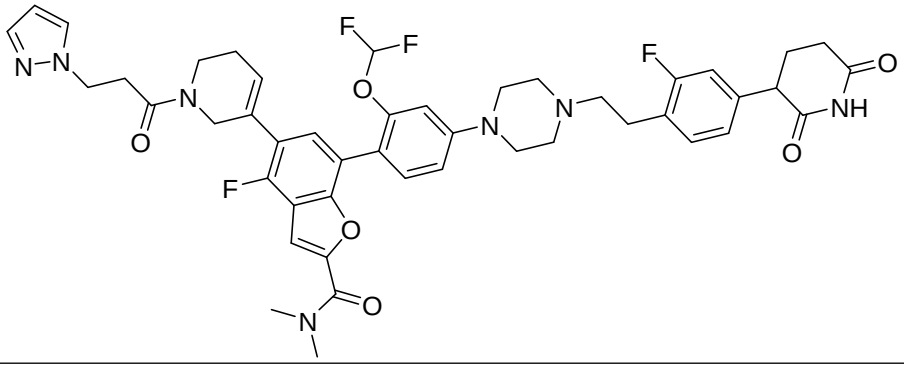
I-349	
I-350	
I-351	

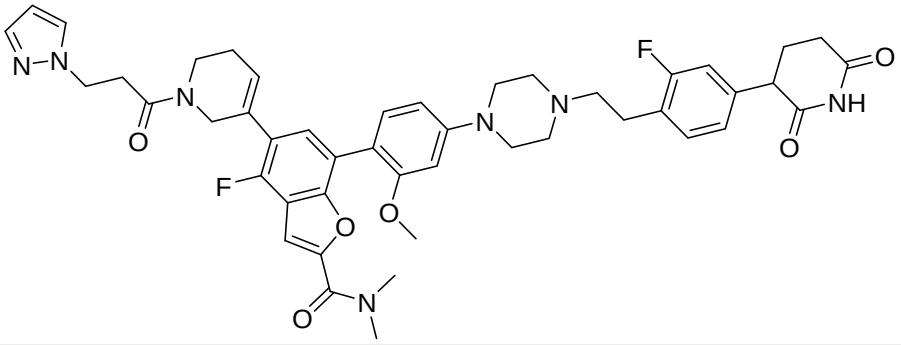
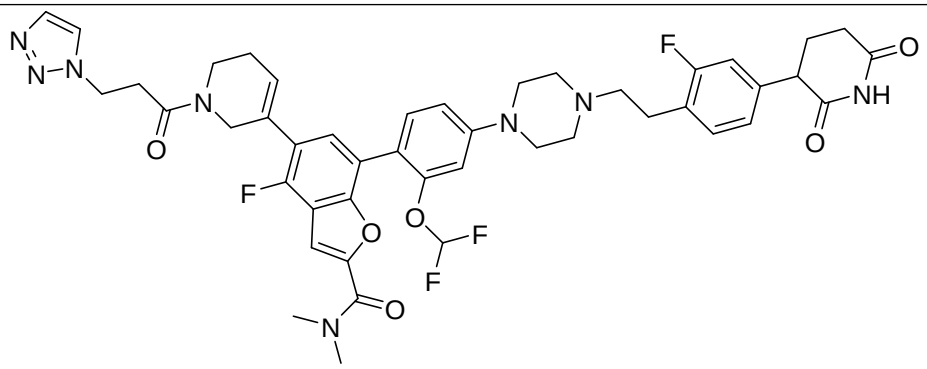
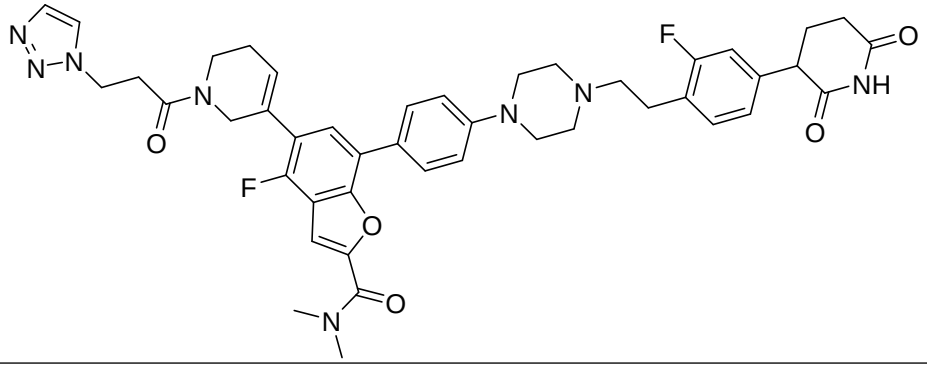
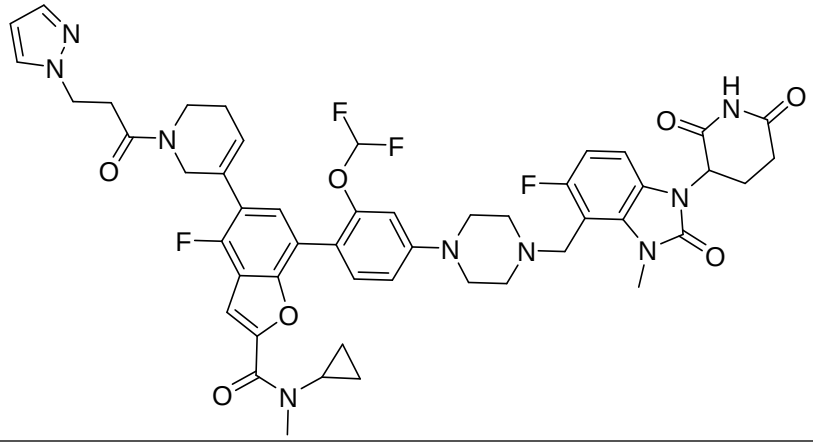
I-352	
I-353	
I-354	
I-355	

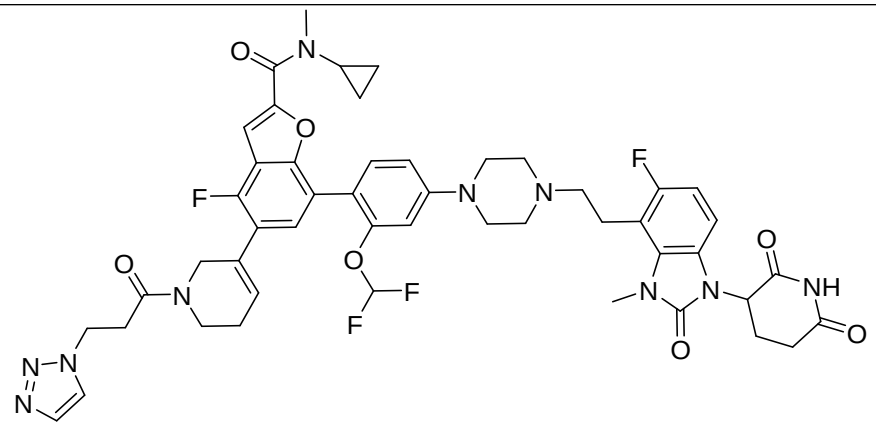
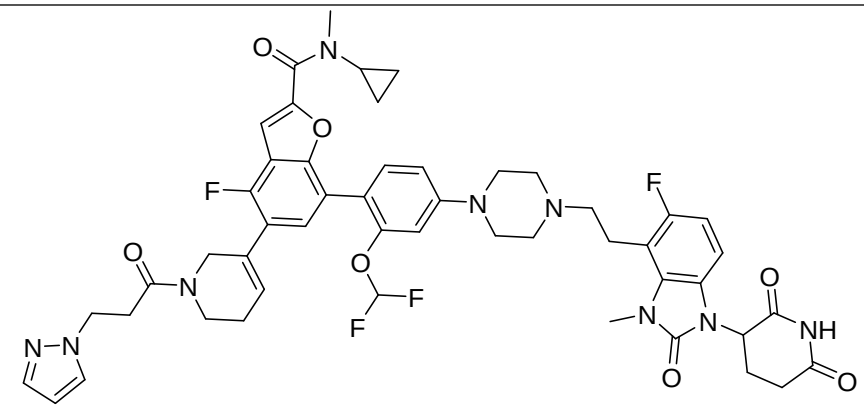
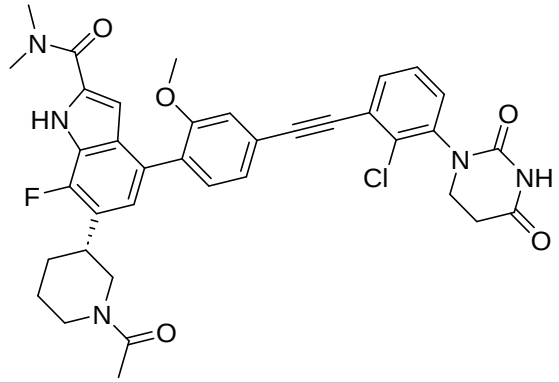
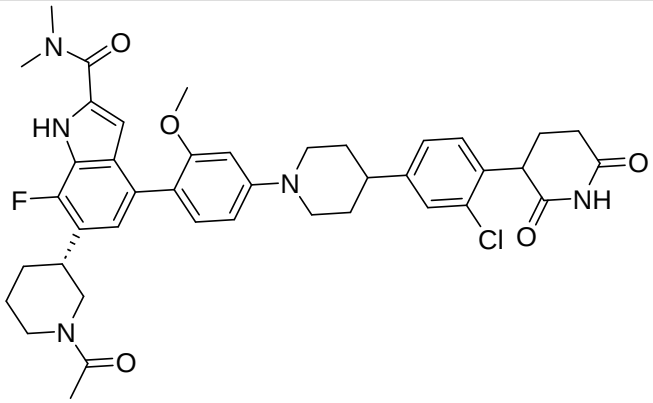
I-356	
I-357	
I-358	
I-359	

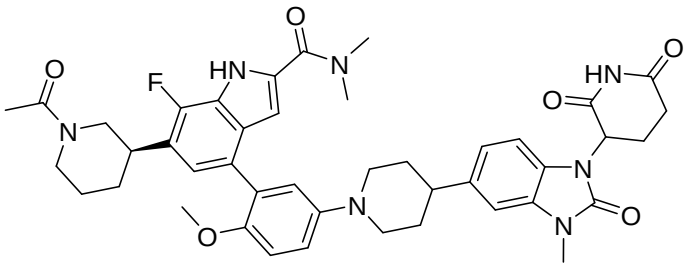
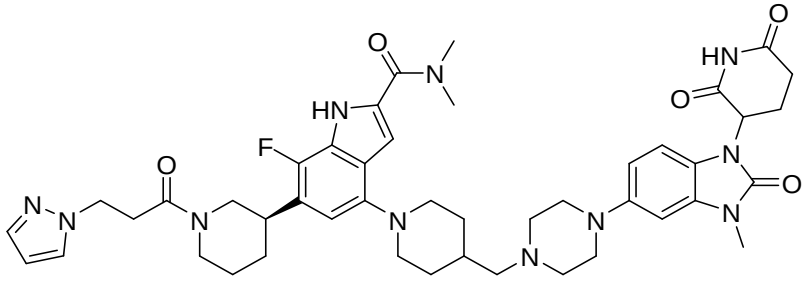
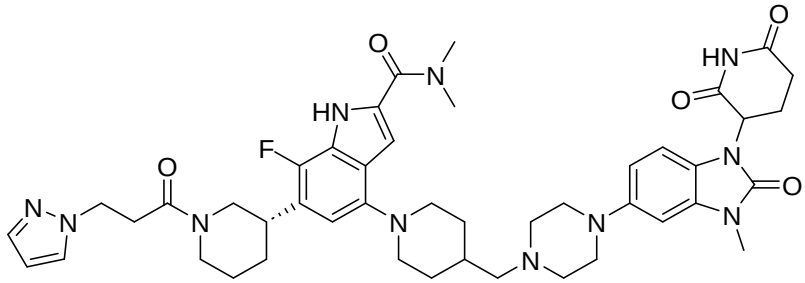
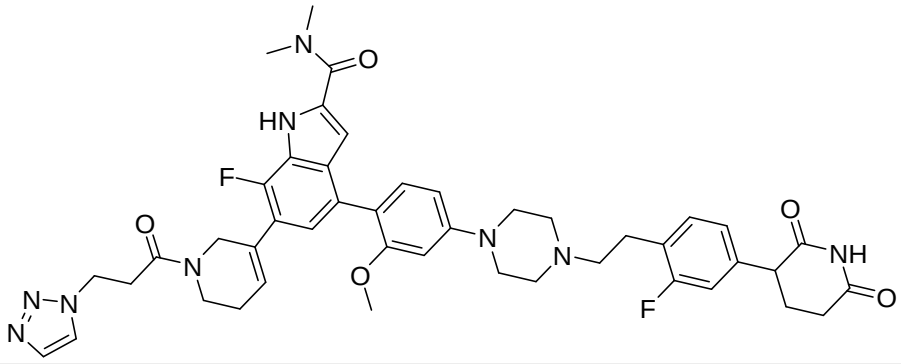
I-360	
I-361	
I-362	
I-363	

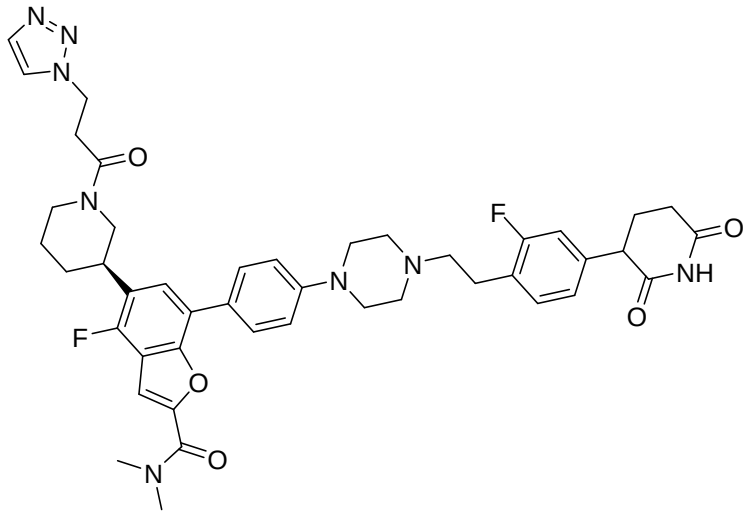
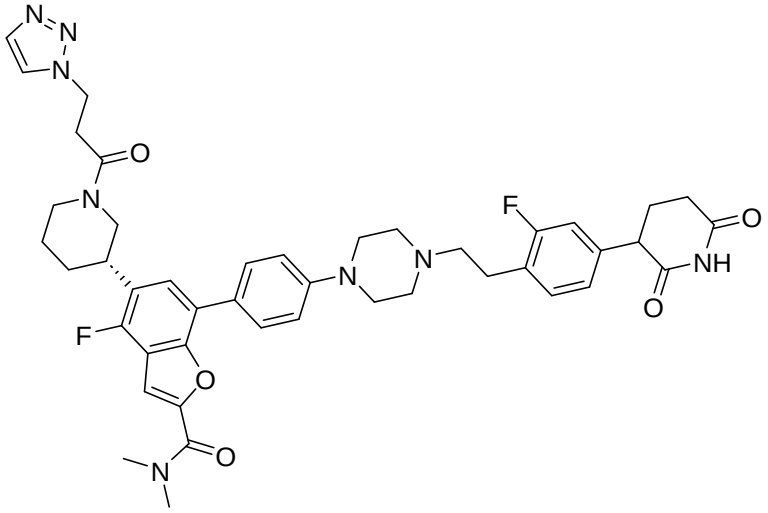
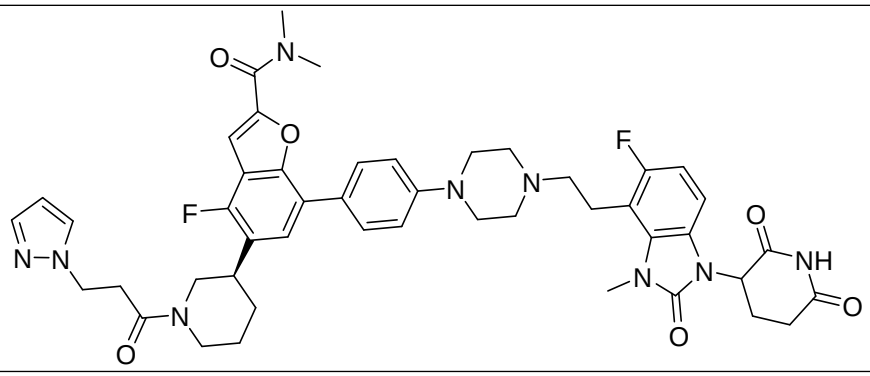
I-364	
I-365	
I-366	
I-367	

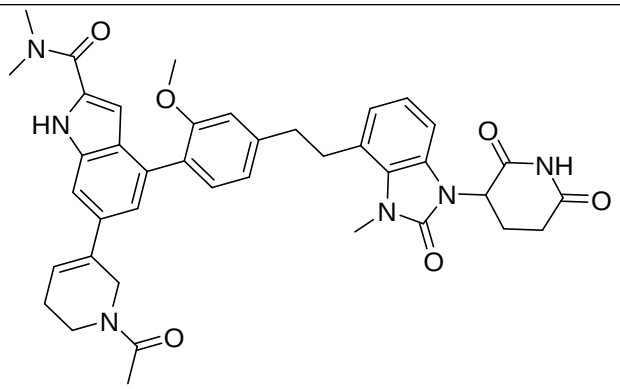
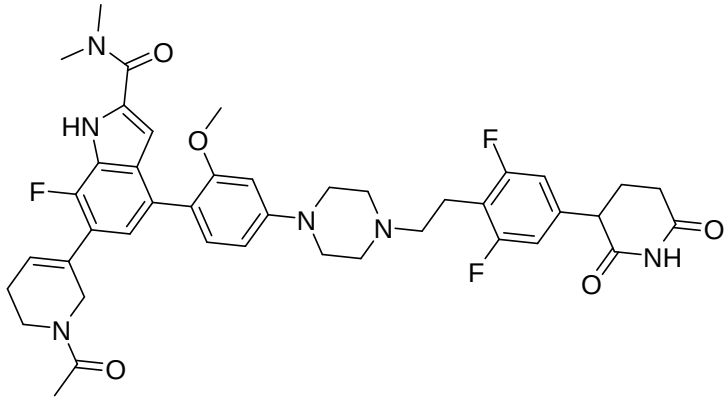
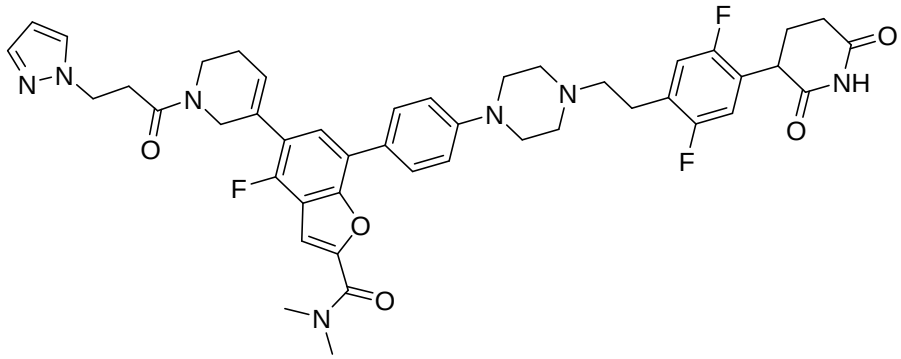
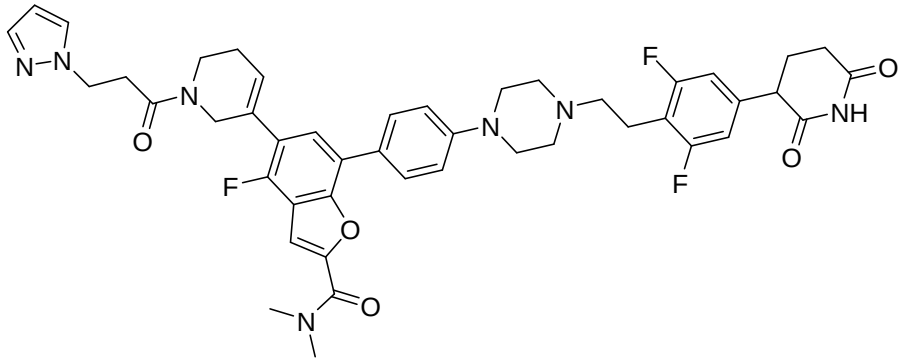
I-368	
I-369	
I-370	
I-371	

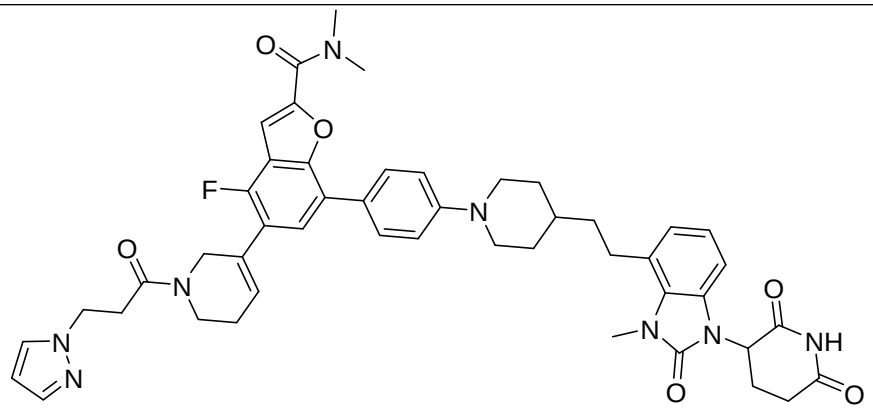
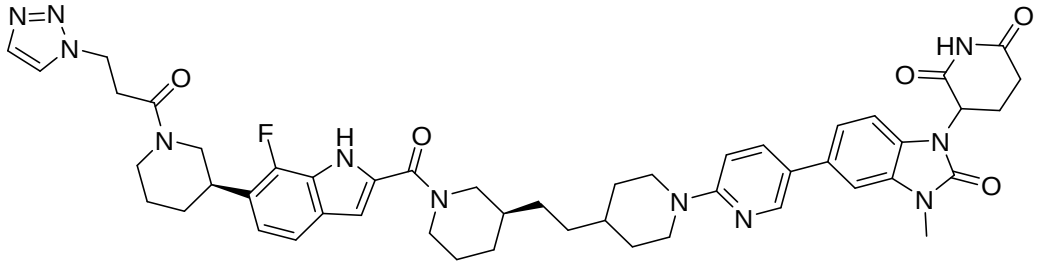
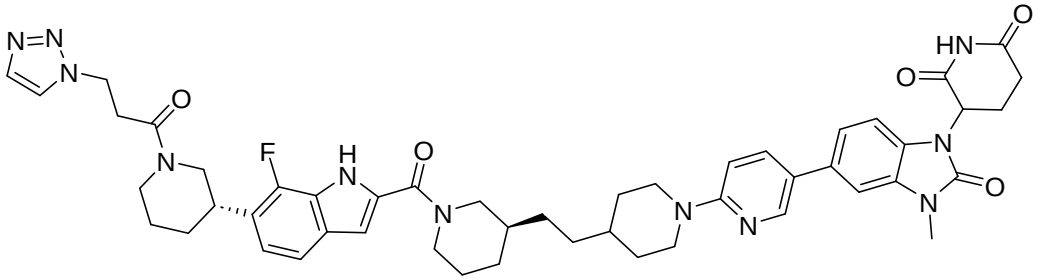
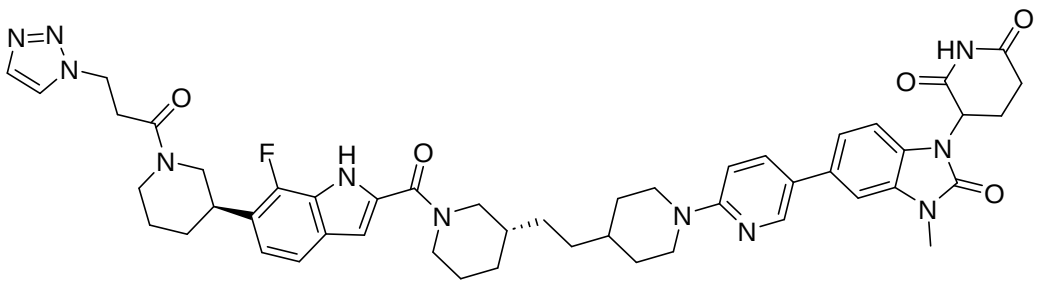
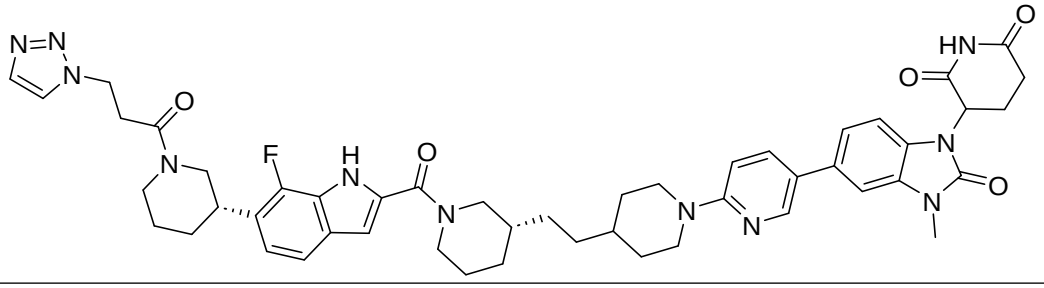
I-372	
I-373	
I-374	
I-375	

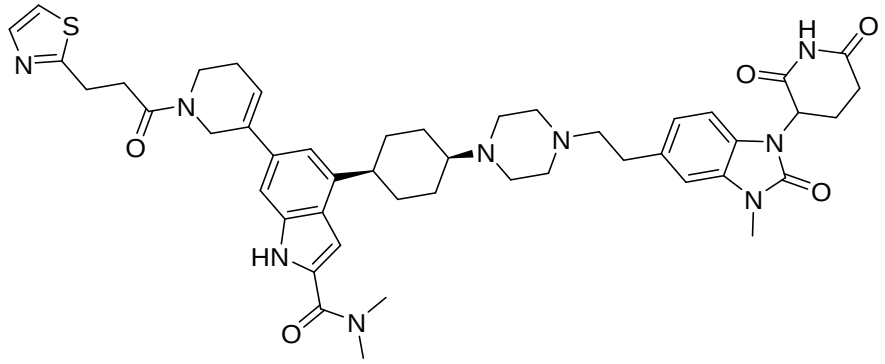
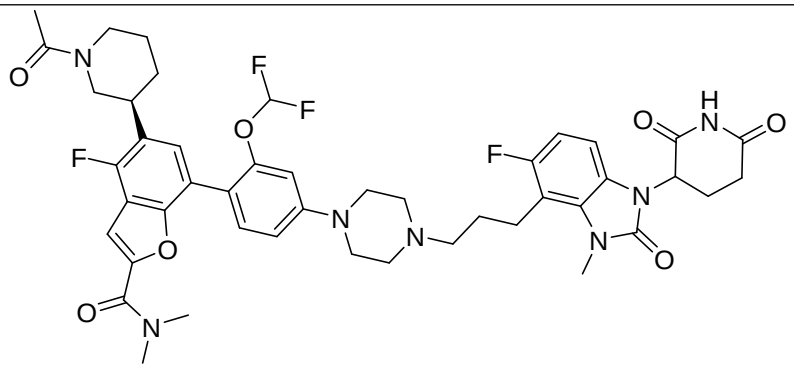
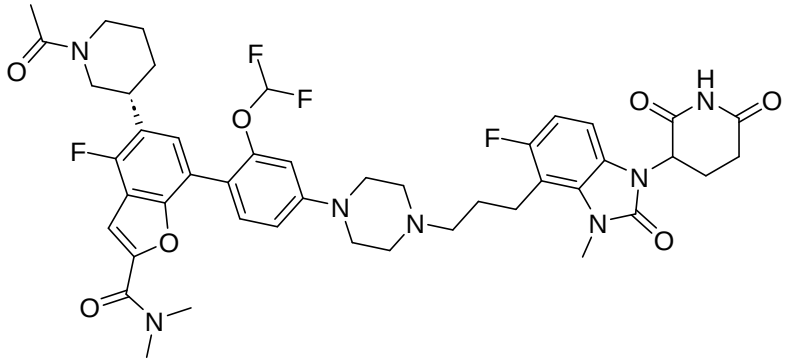
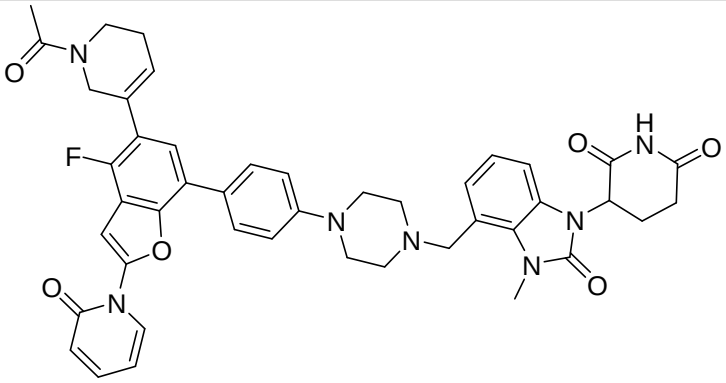
I-376	
I-377	
I-378	
I-379	

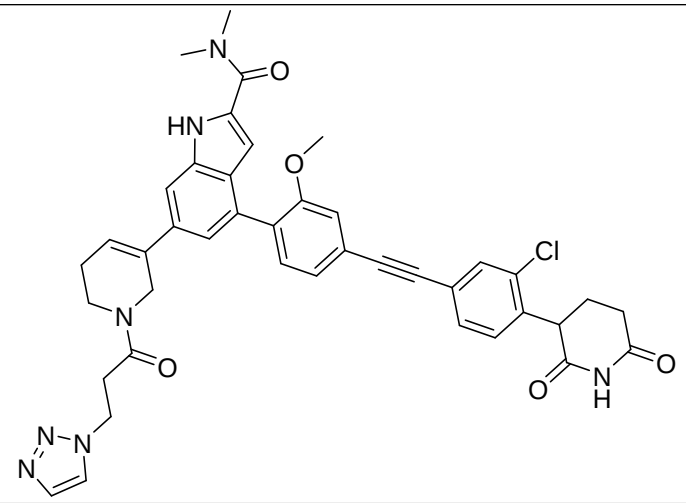
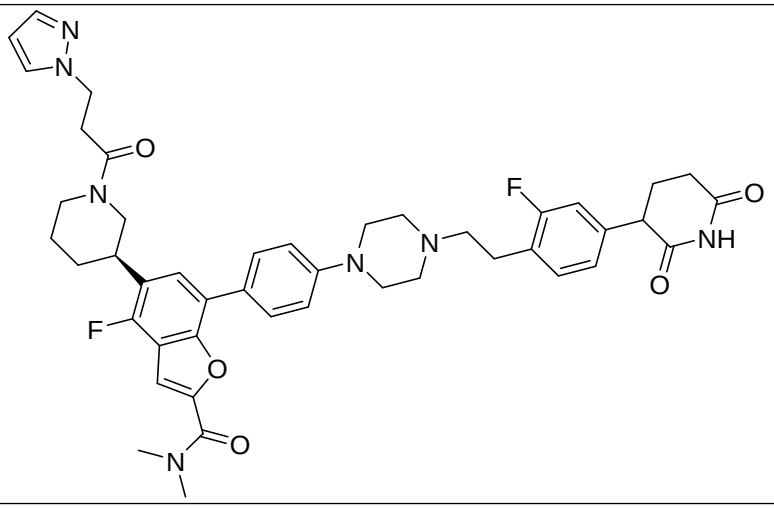
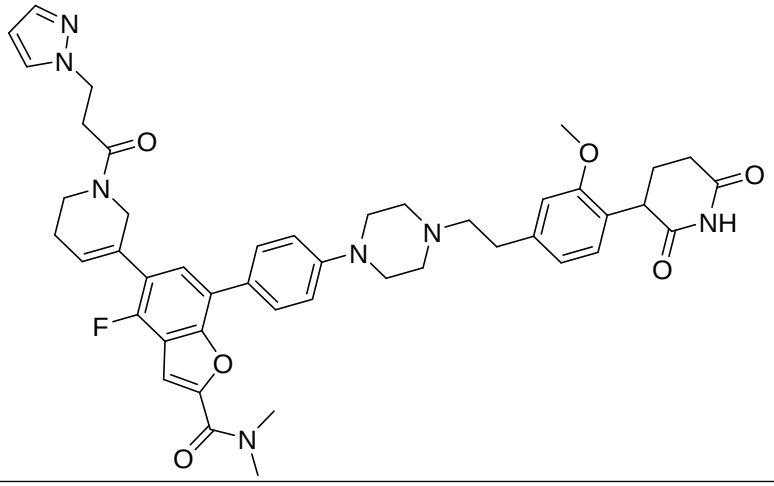
I-380	
I-381	
I-382	
I-383	

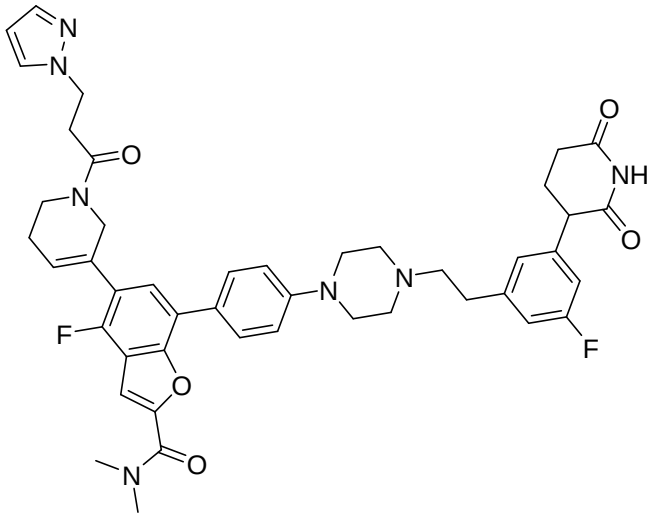
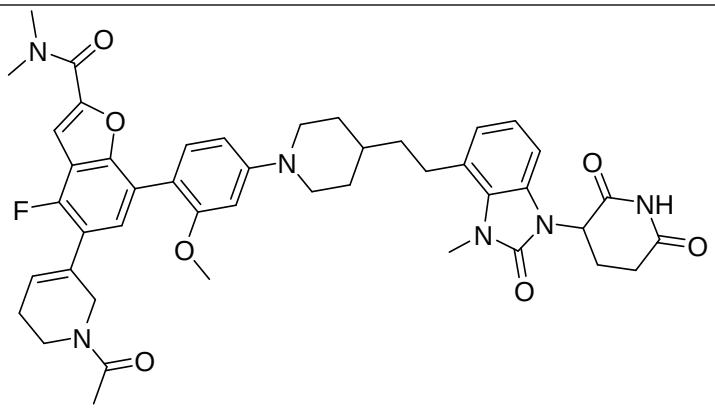
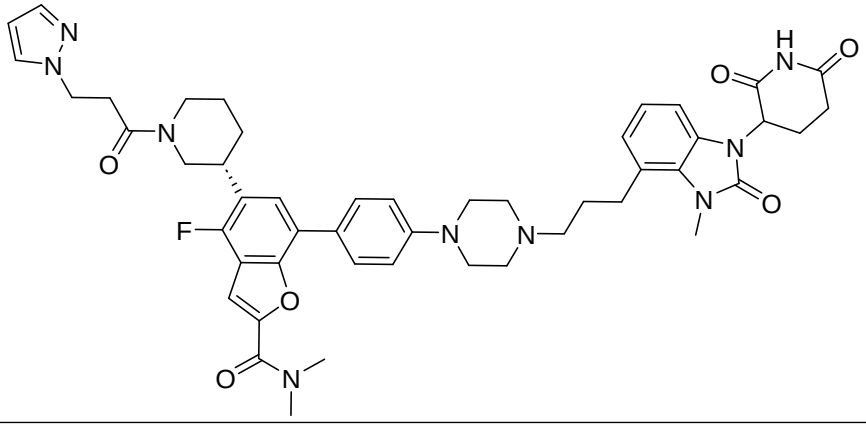
I-384	
I-385	
I-386	

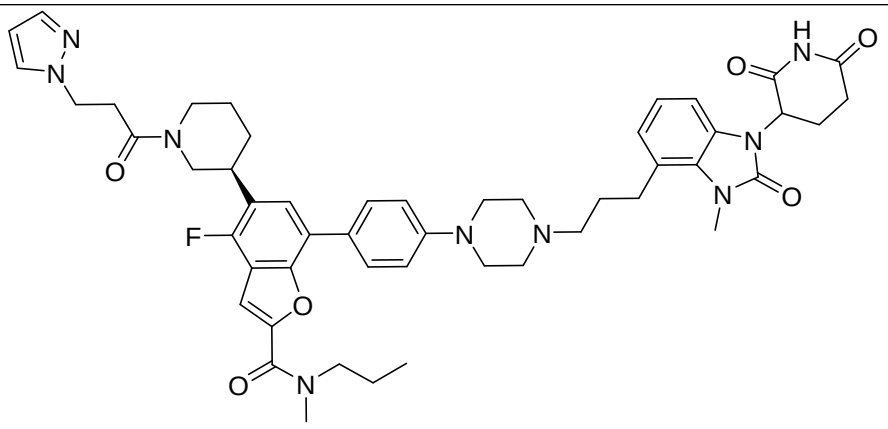
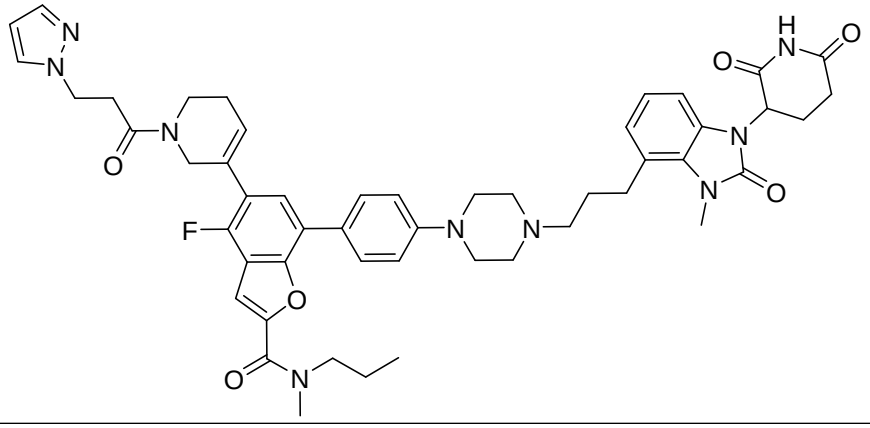
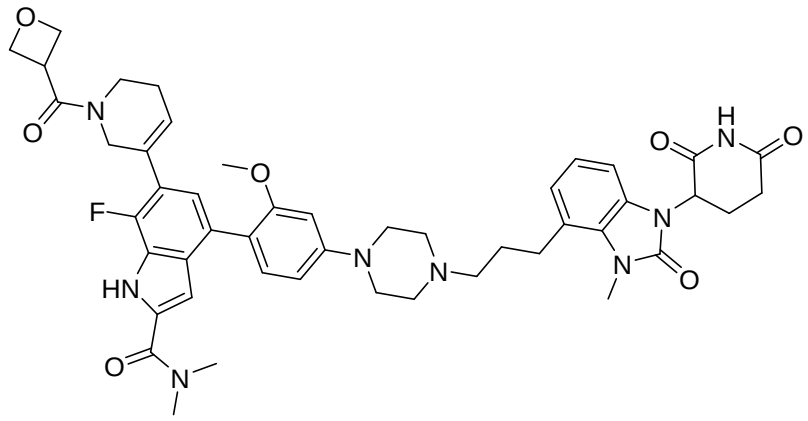
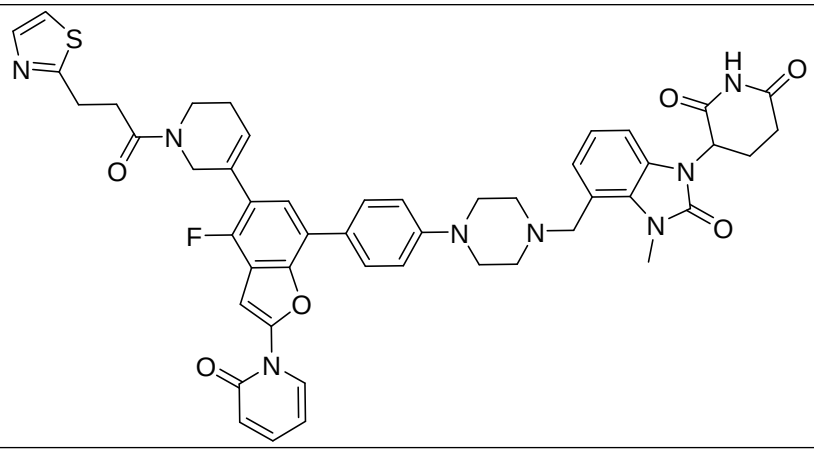
I-387	
I-388	
I-389	
I-390	

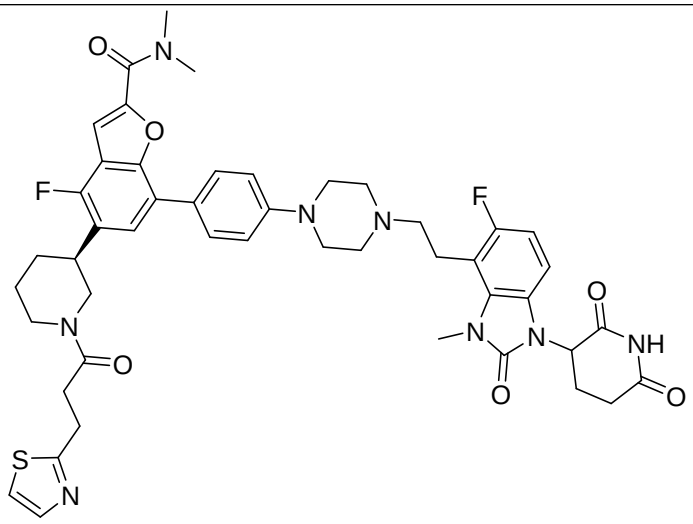
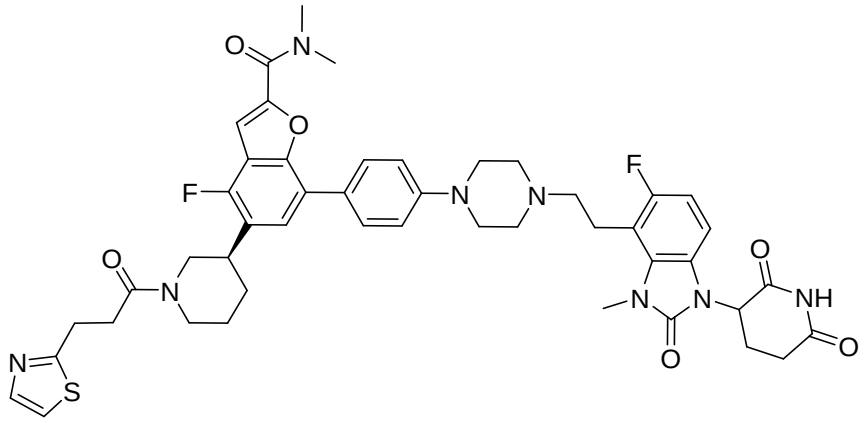
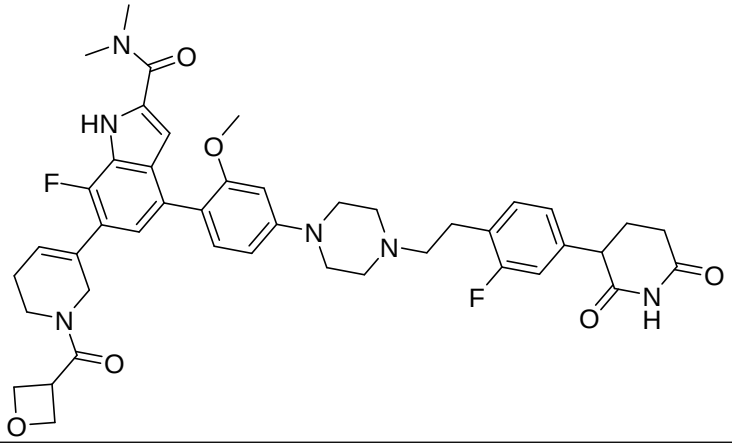
I-391	
I-392	
I-393	
I-394	
I-395	

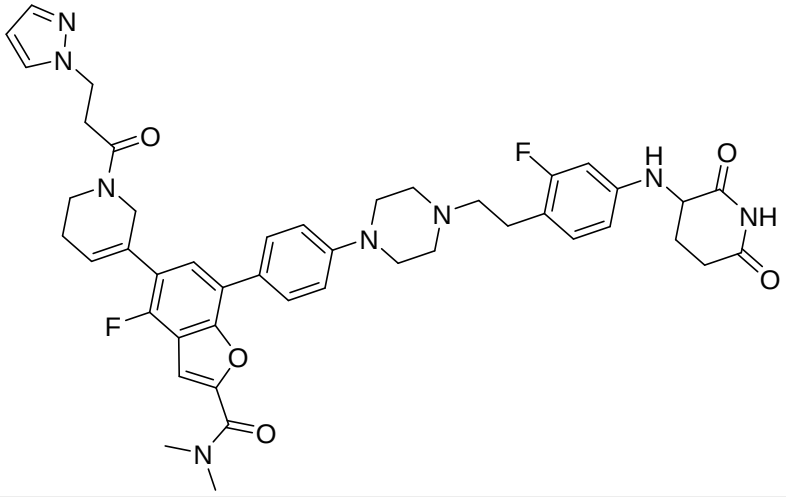
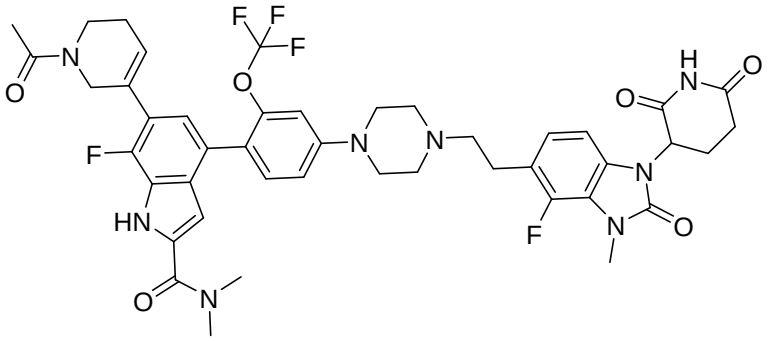
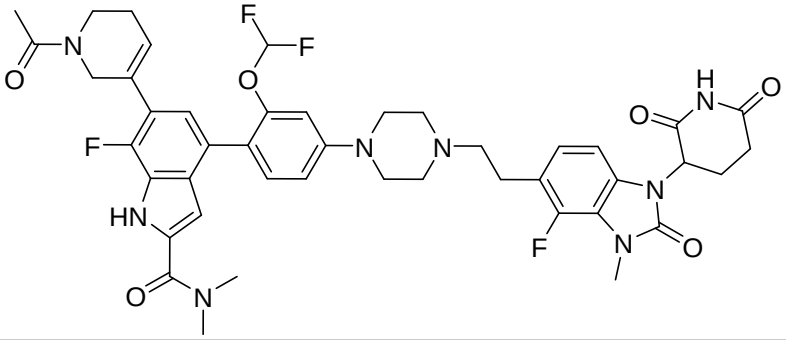
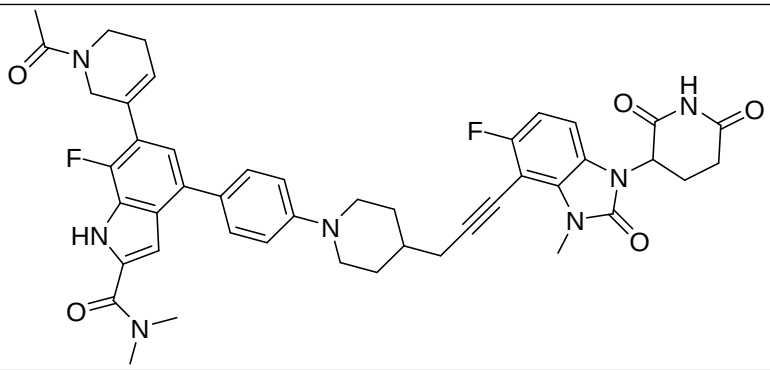
I-396	
I-397	
I-398	
I-399	

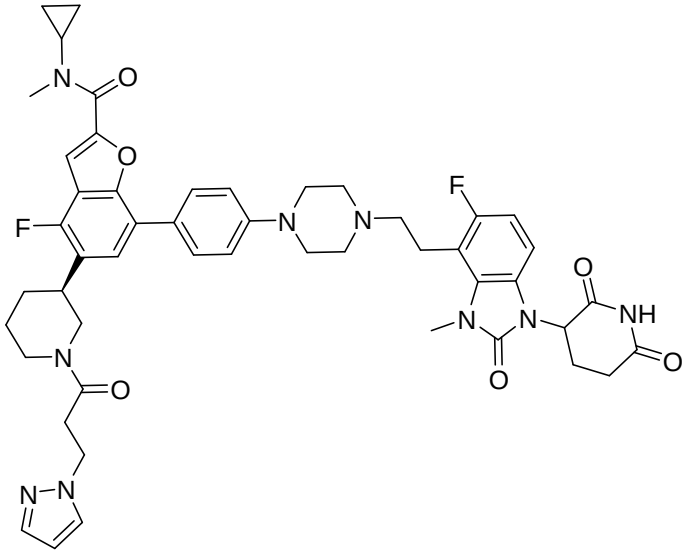
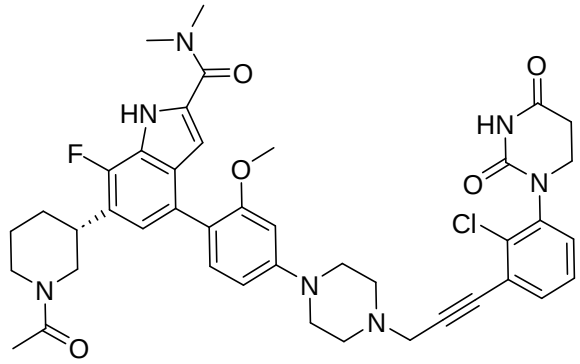
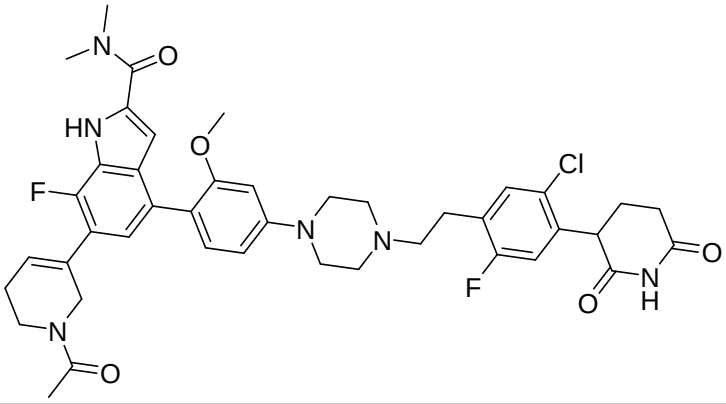
I-400	
I-401	
I-402	

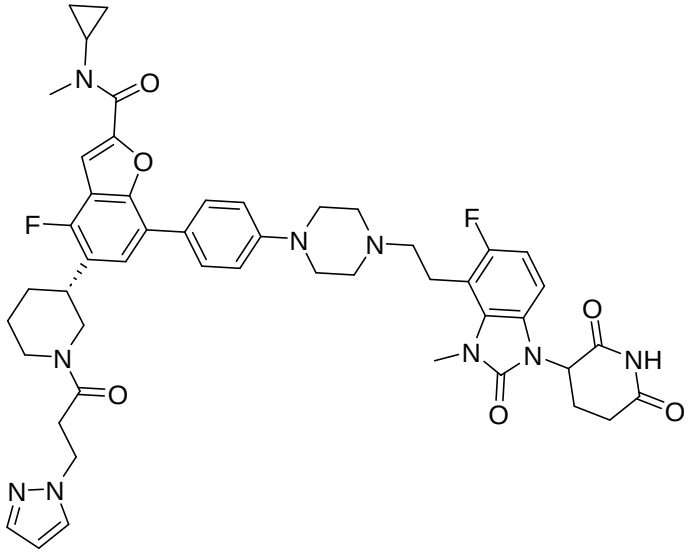
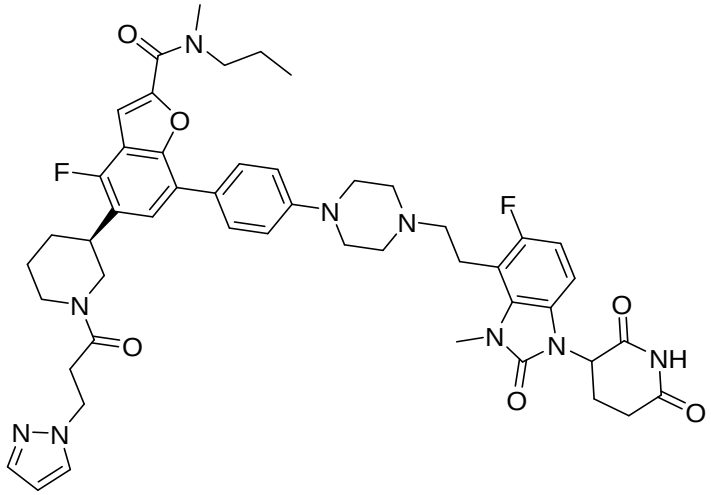
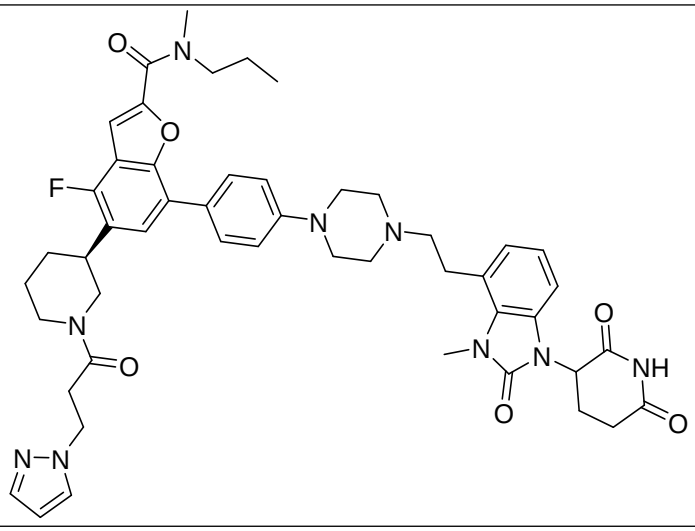
I-403	
I-404	
I-405	

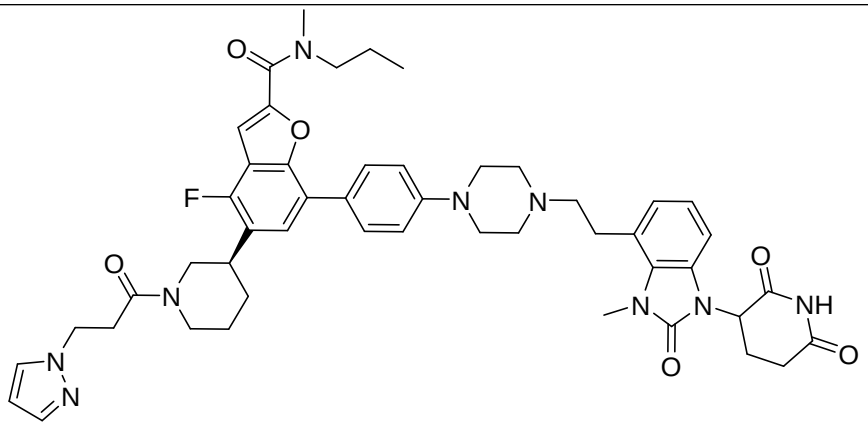
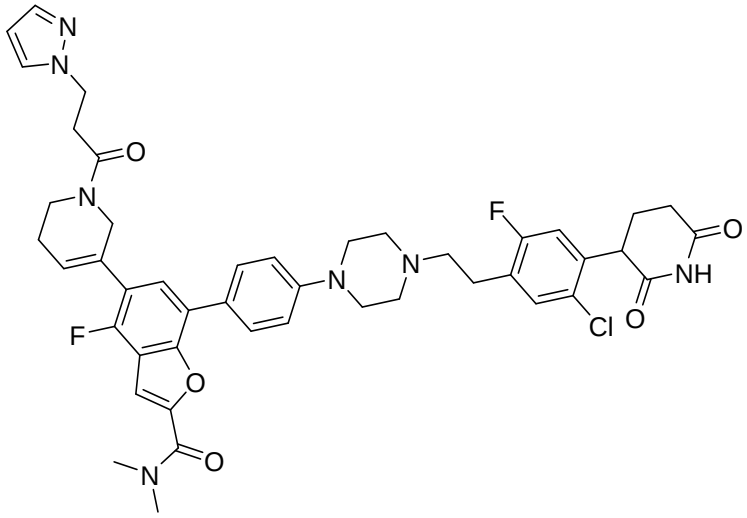
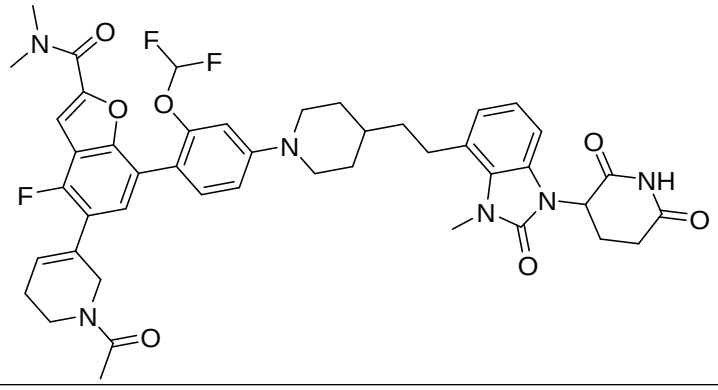
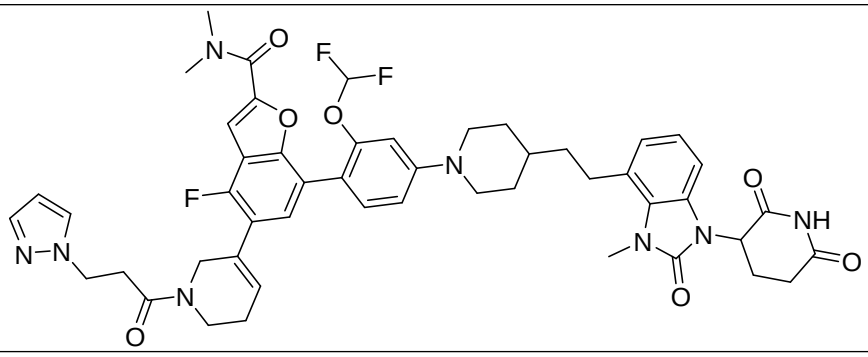
I-406	
I-407	
I-408	
I-409	

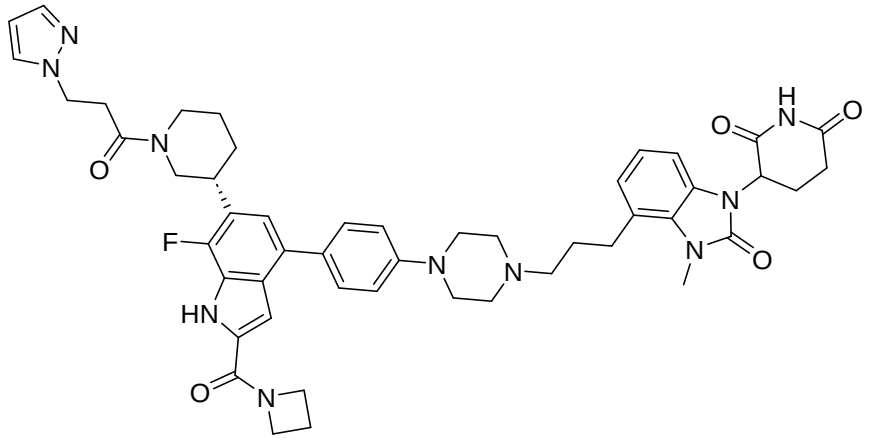
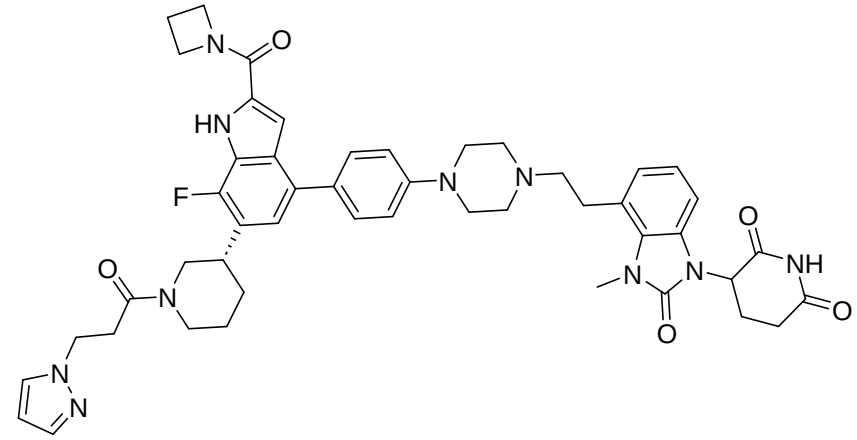
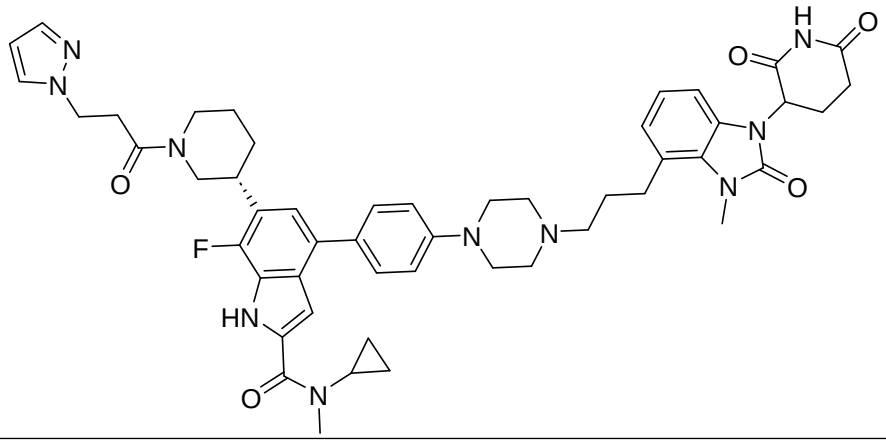
I-410	
I-411	
I-412	

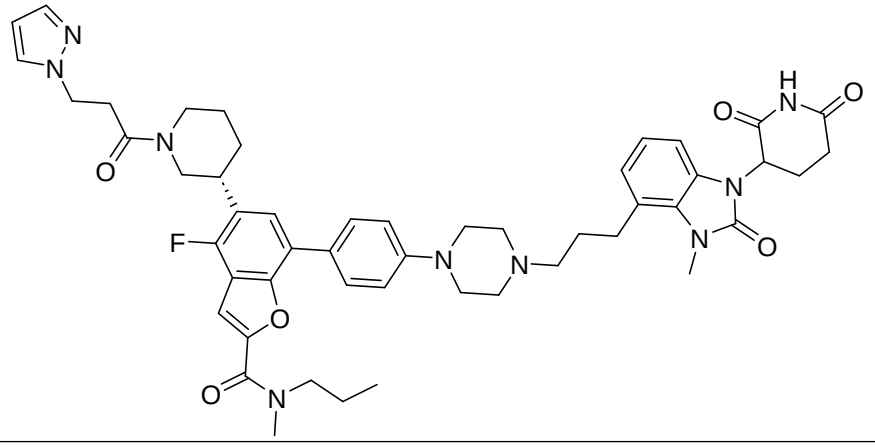
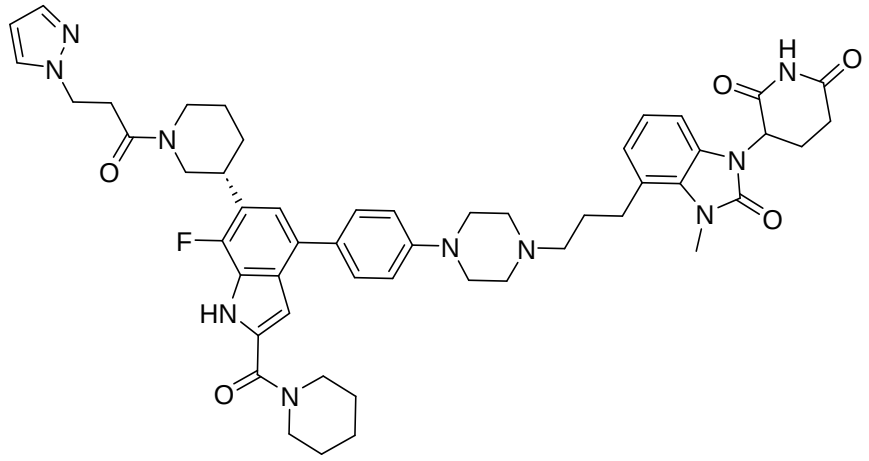
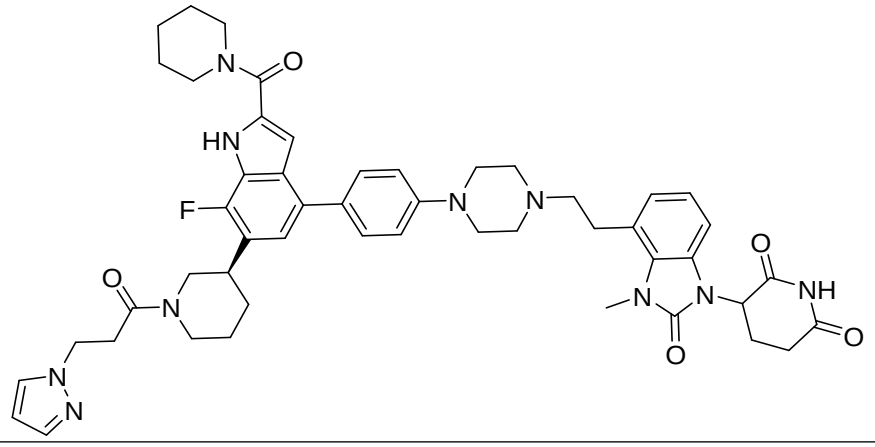
I-413	
I-414	
I-415	
I-416	

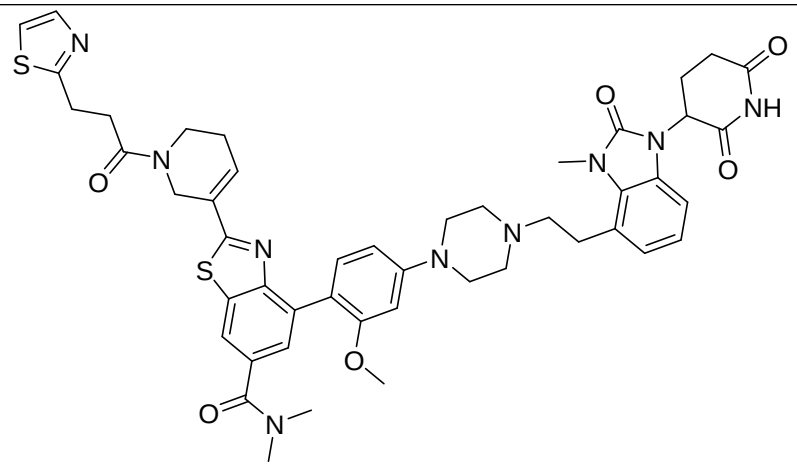
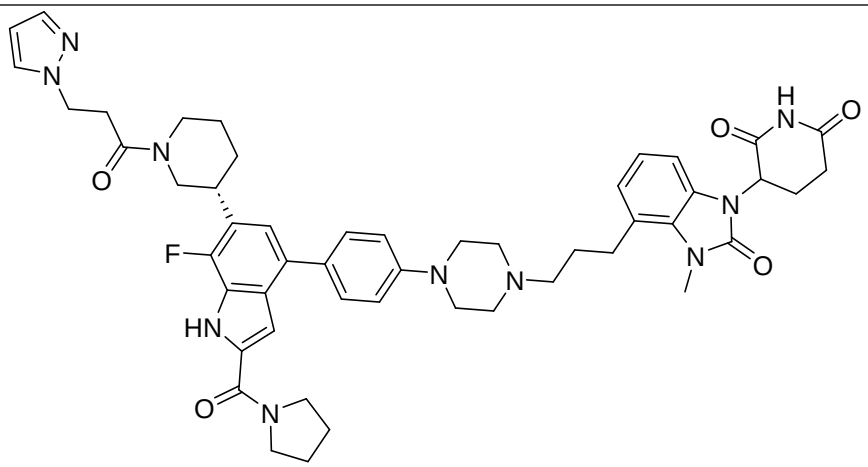
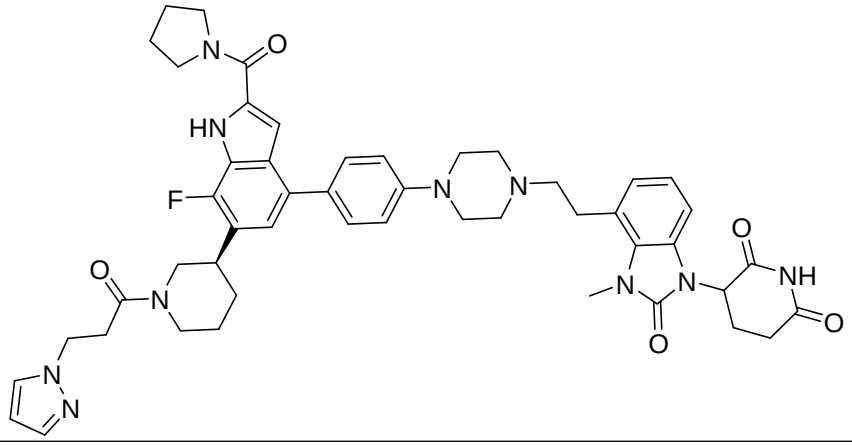
I-417	
I-418	
I-419	

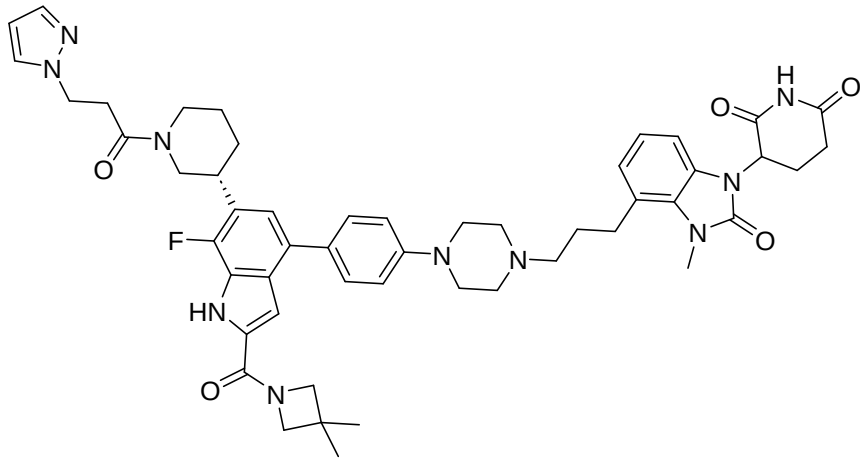
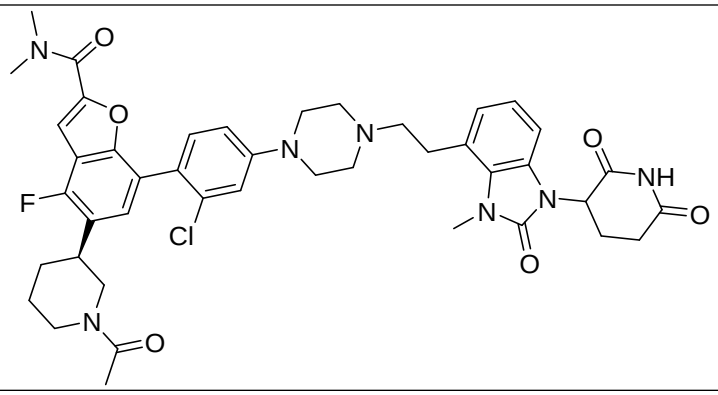
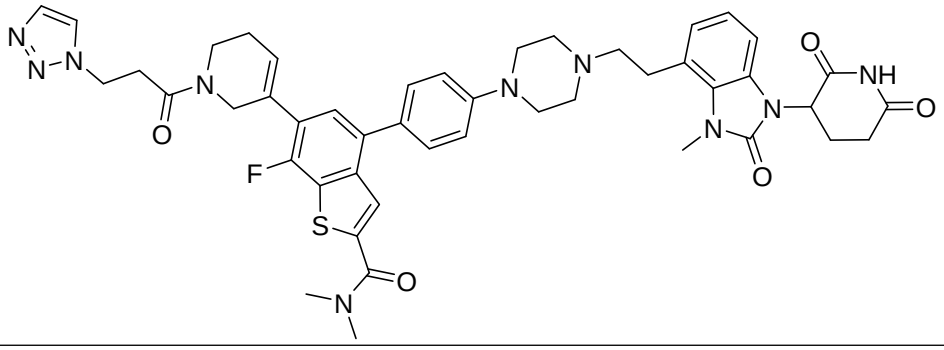
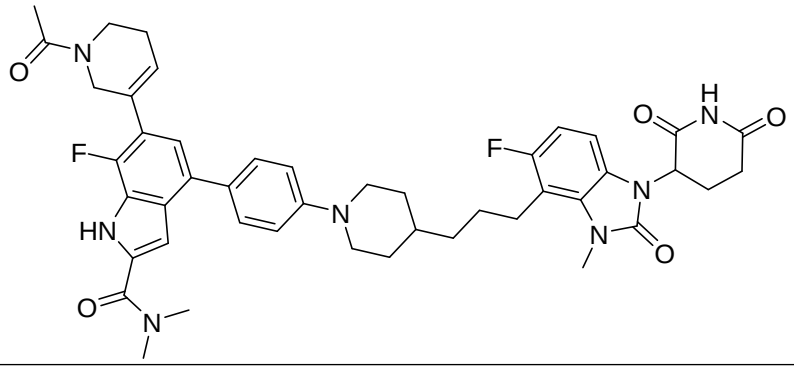
I-420	
I-421	
I-422	

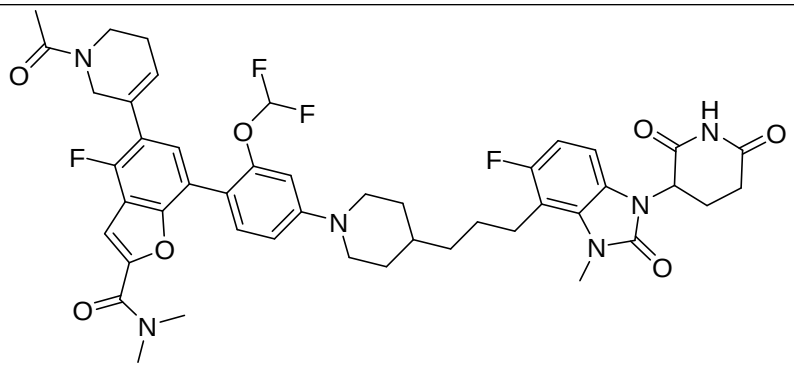
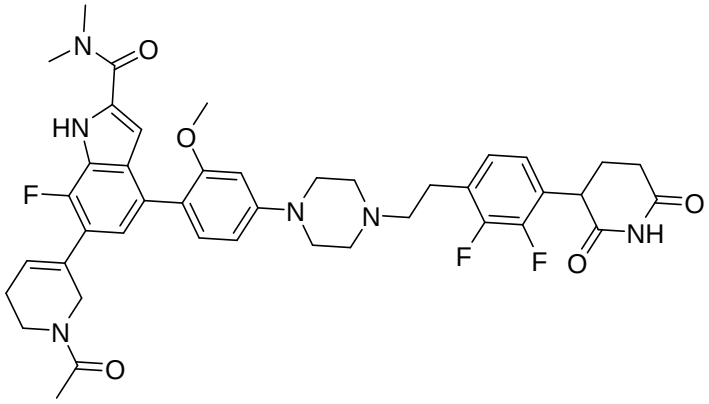
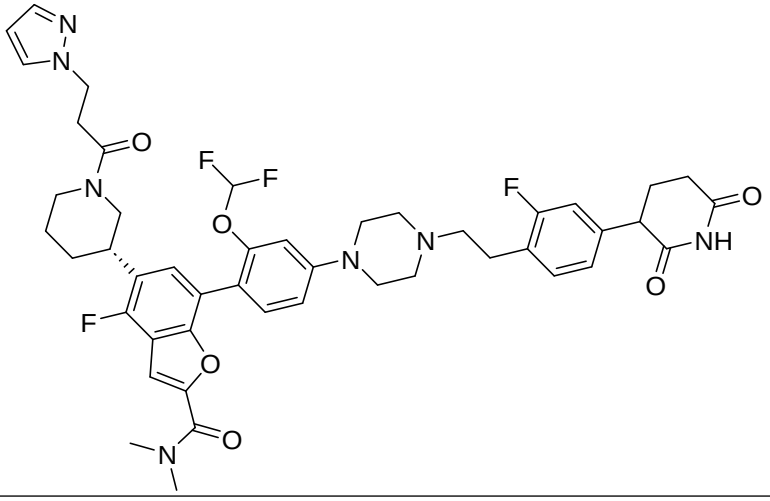
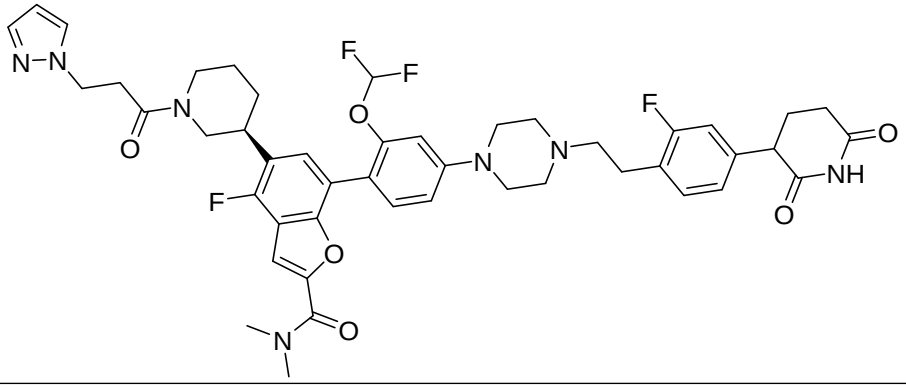
I-423	
I-424	
I-425	
I-426	

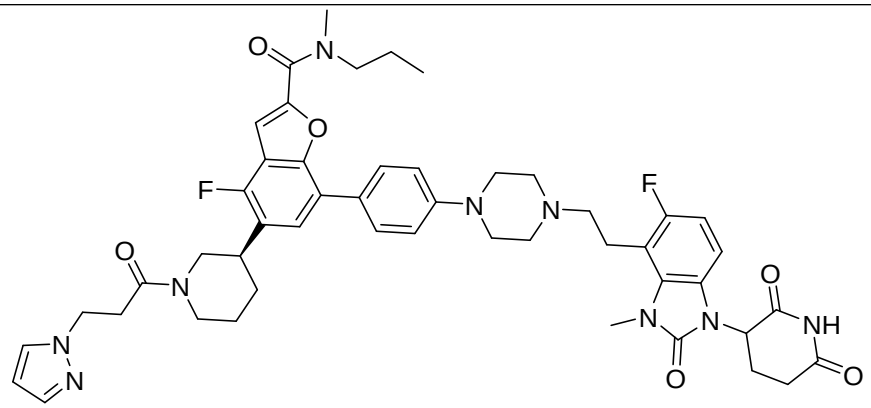
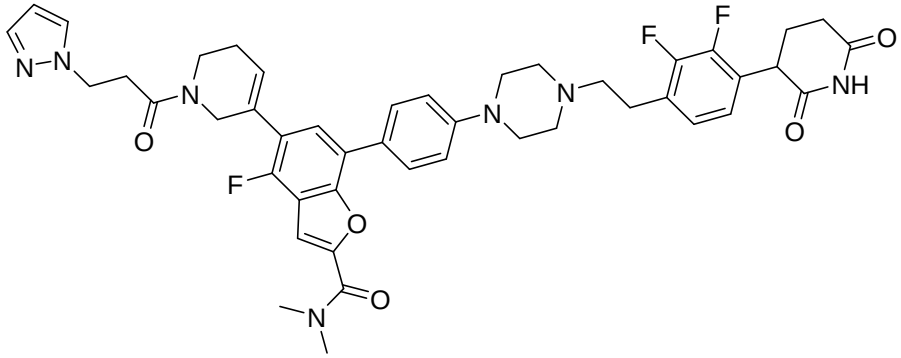
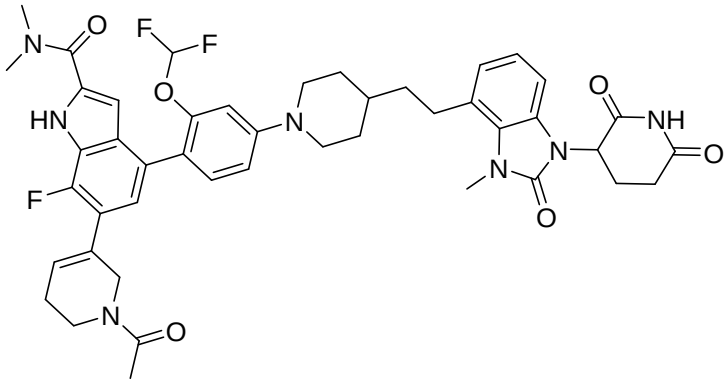
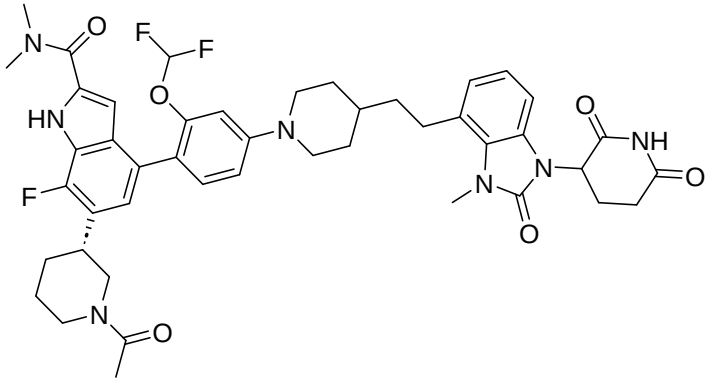
I-427	
I-428	
I-429	

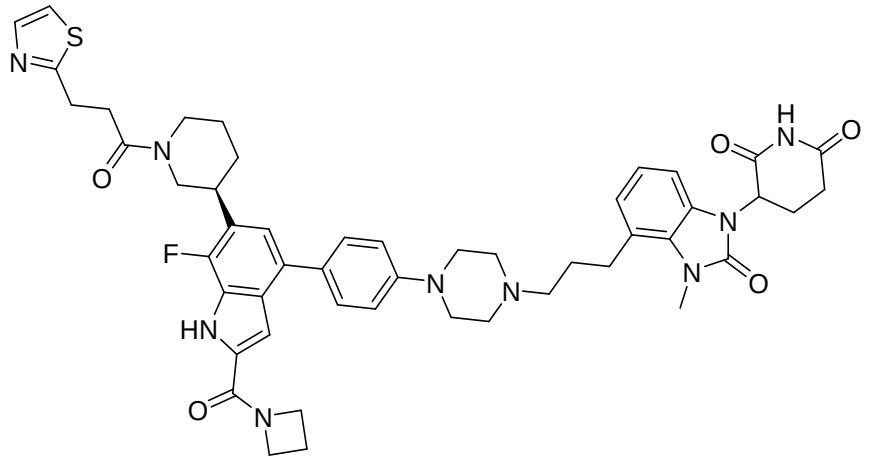
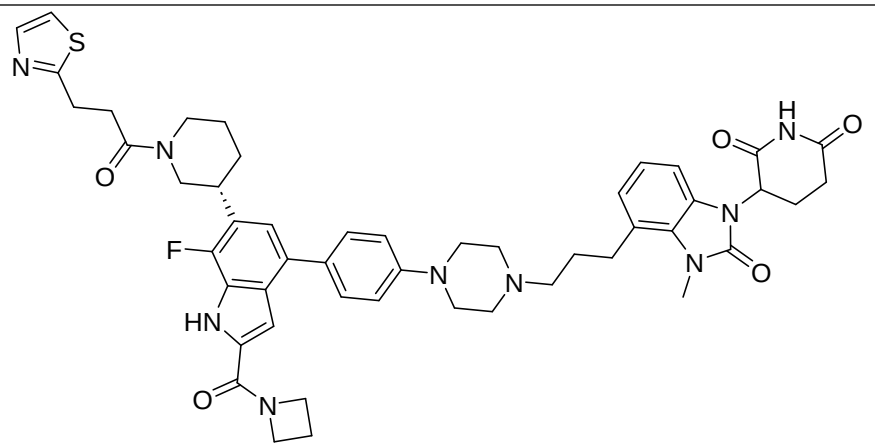
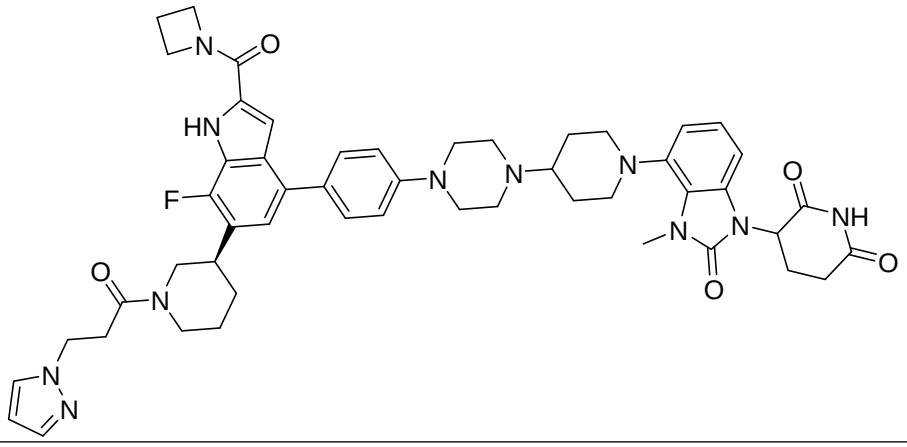
I-430	
I-431	
I-432	

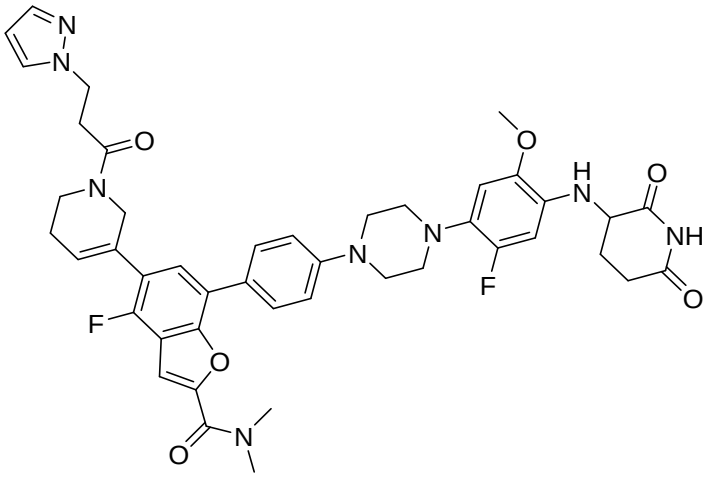
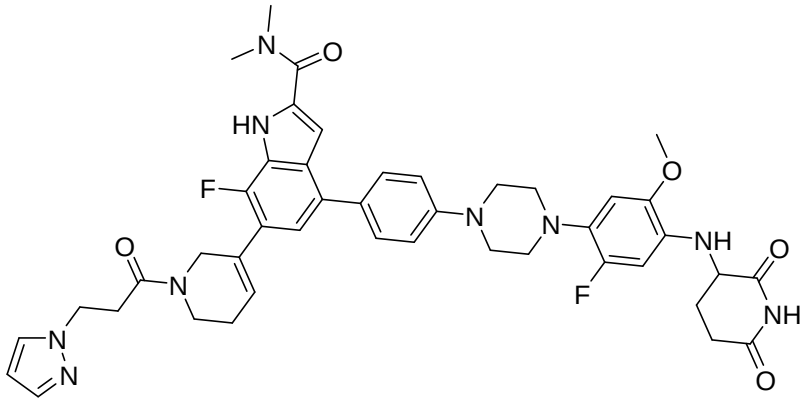
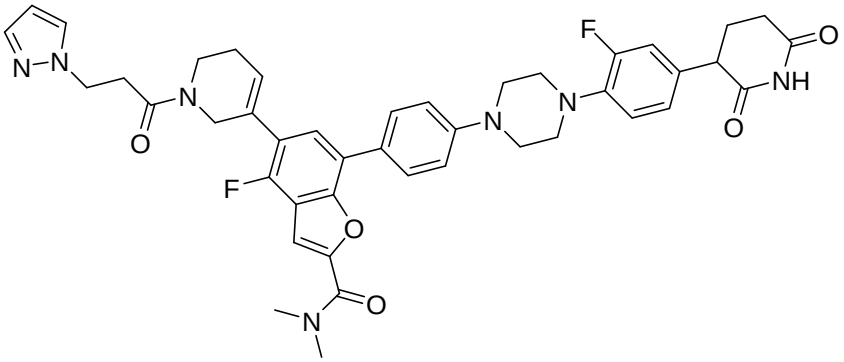
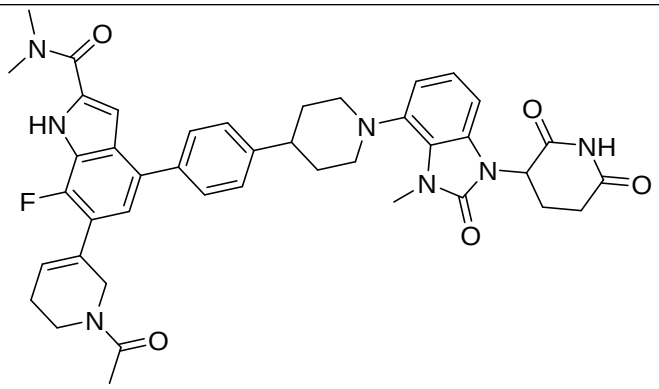
I-433	
I-434	
I-435	

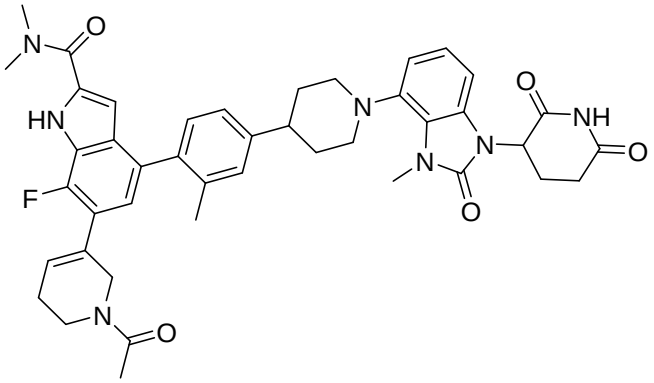
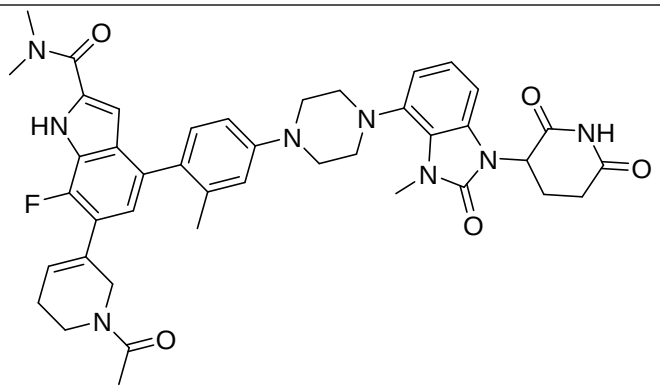
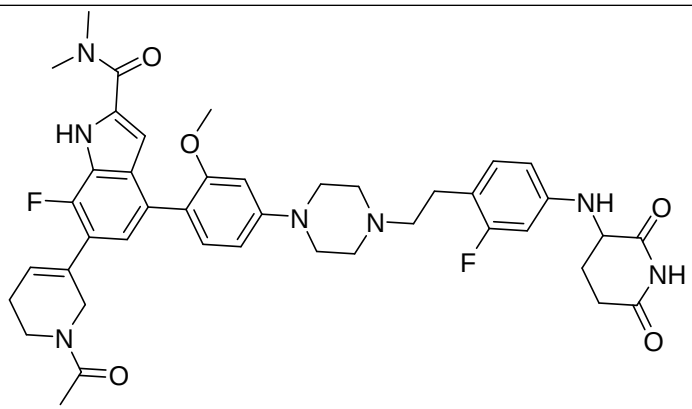
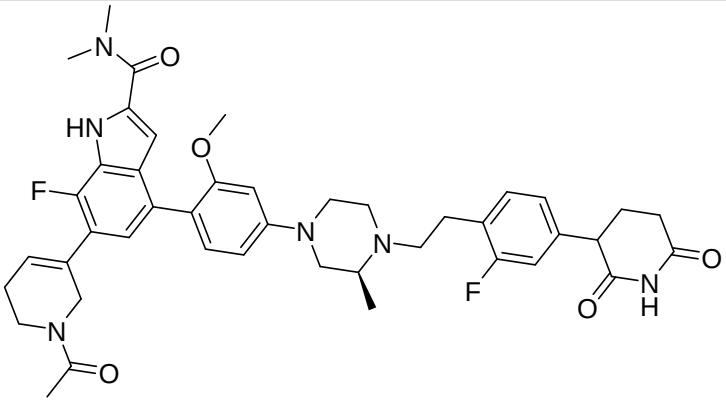
I-436	
I-437	
I-438	
I-439	

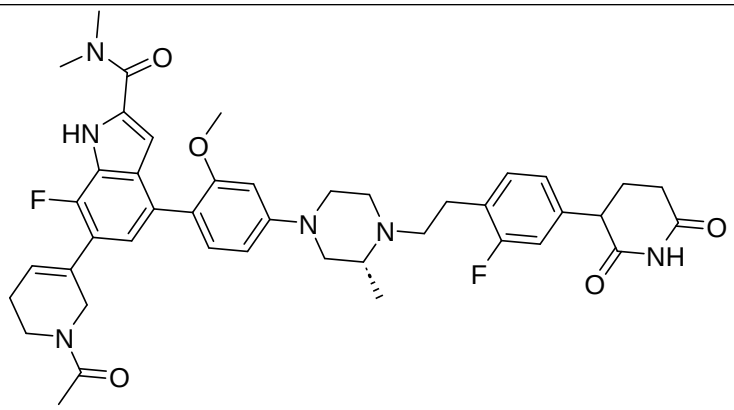
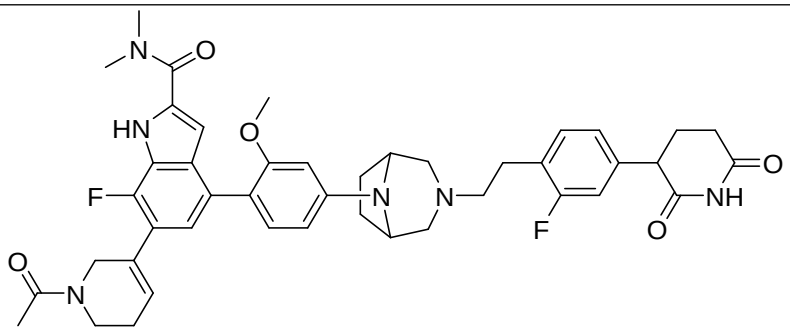
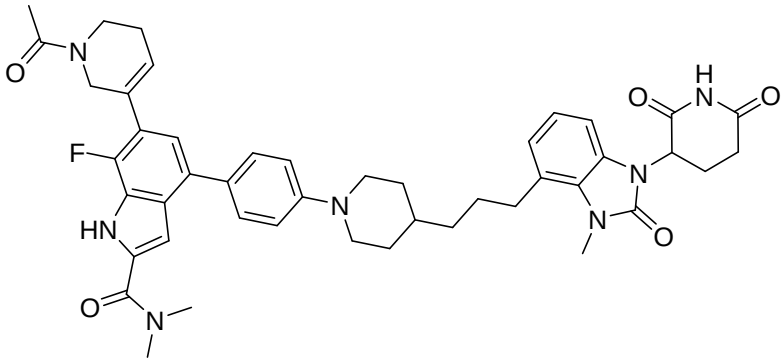
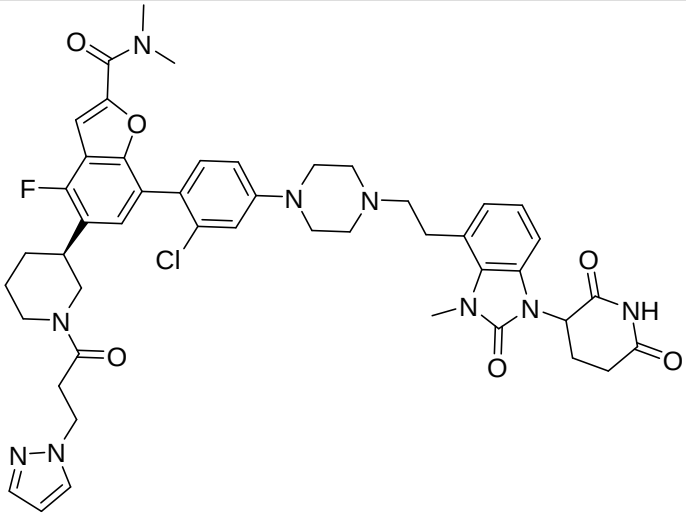
I-440	
I-441	
I-442	
I-443	

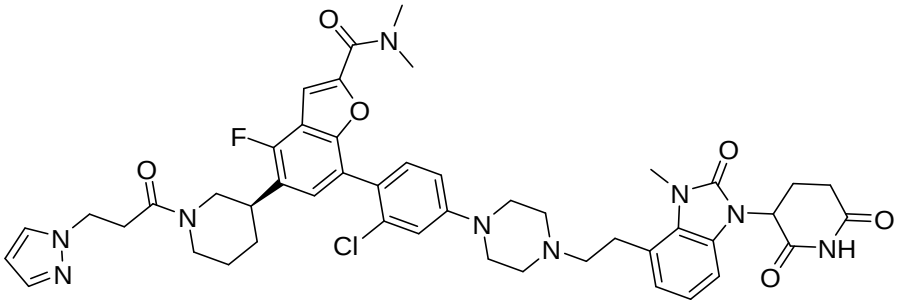
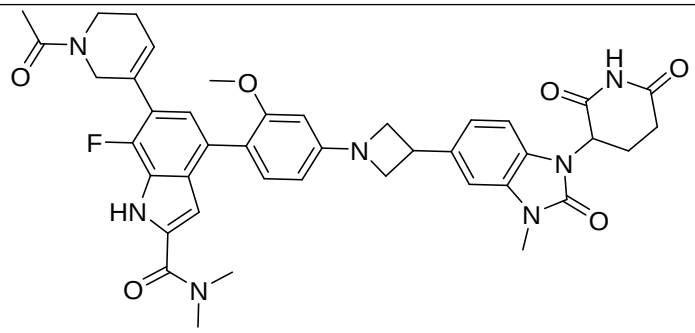
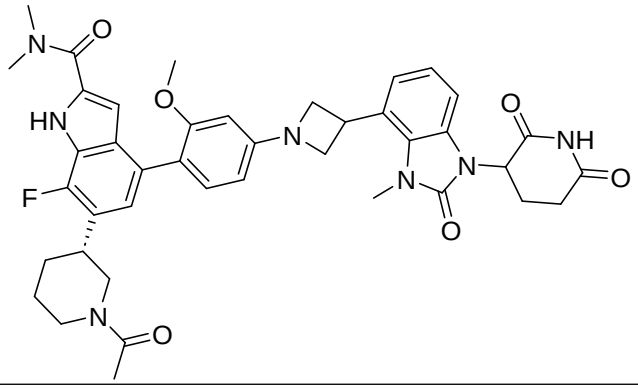
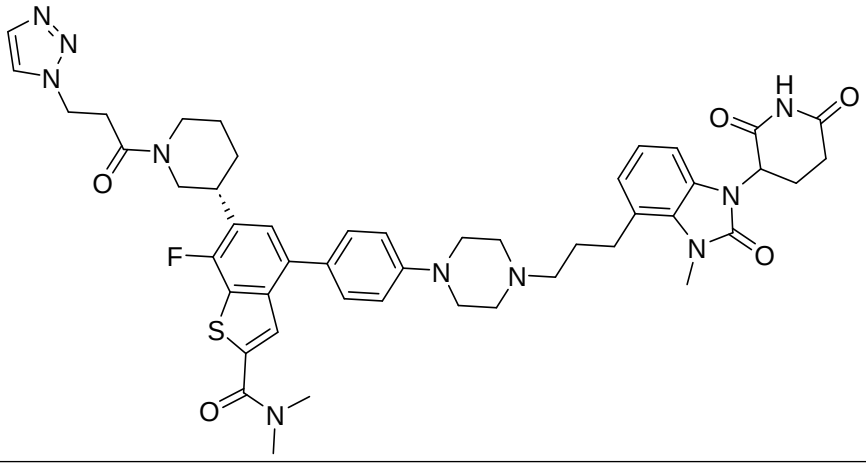
I-444	
I-445	
I-446	
I-447	

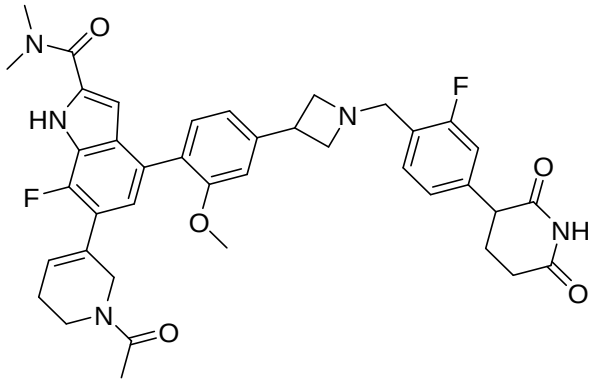
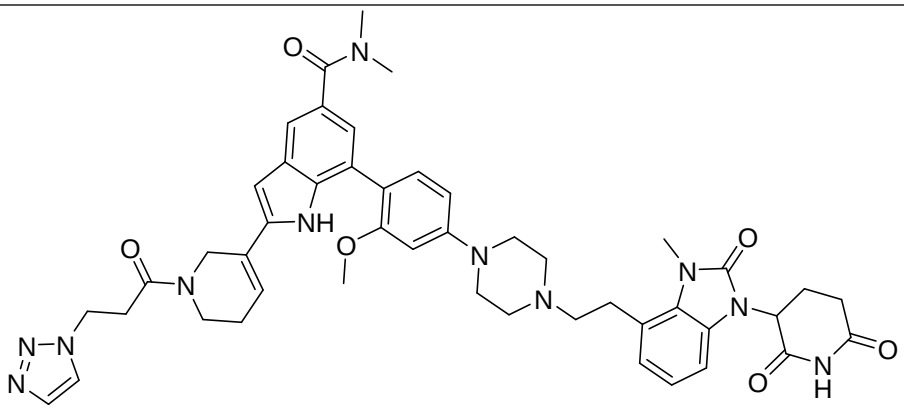
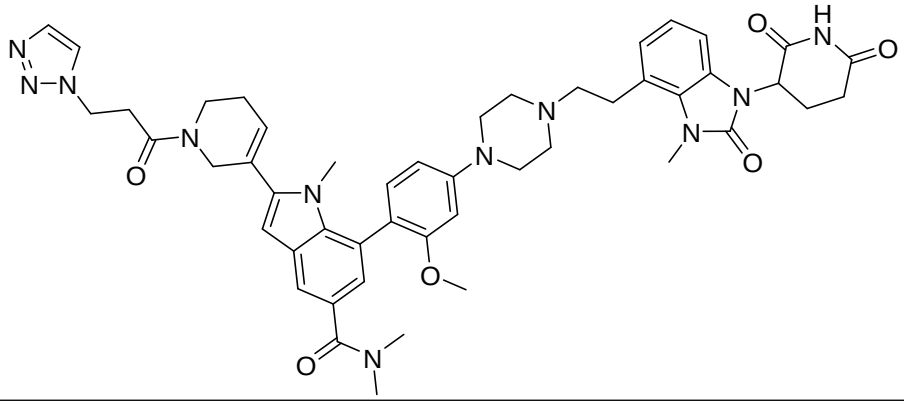
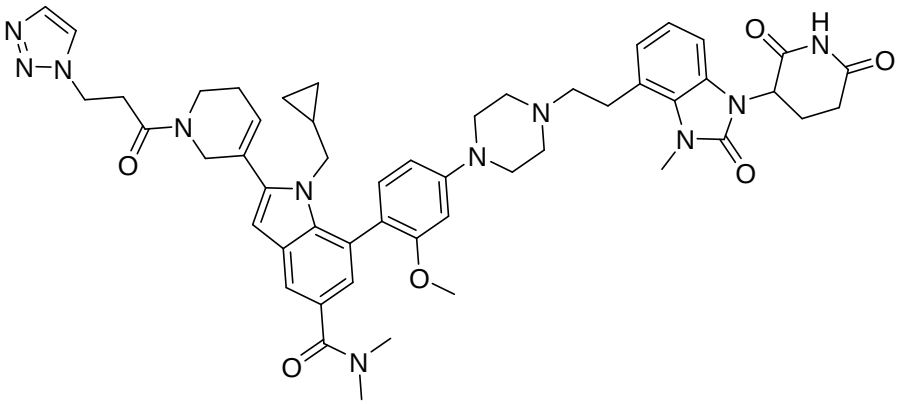
I-448	
I-449	
I-450	

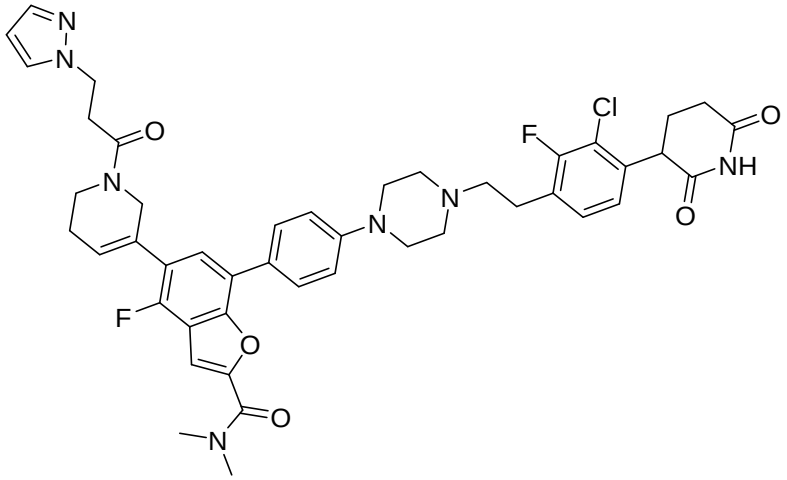
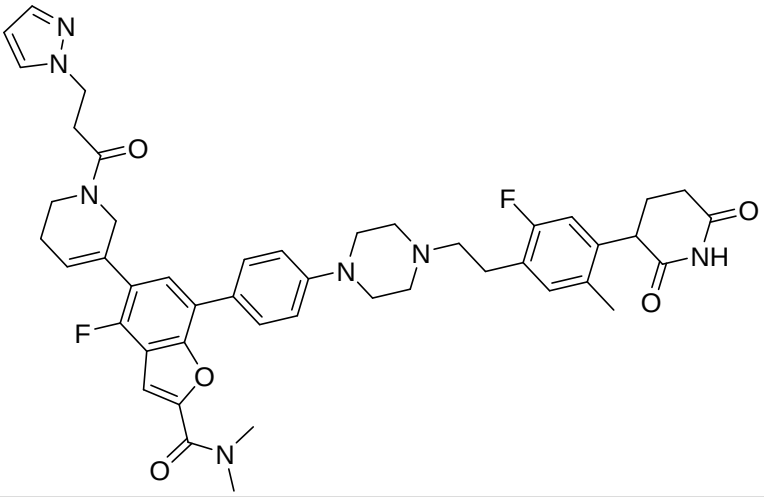
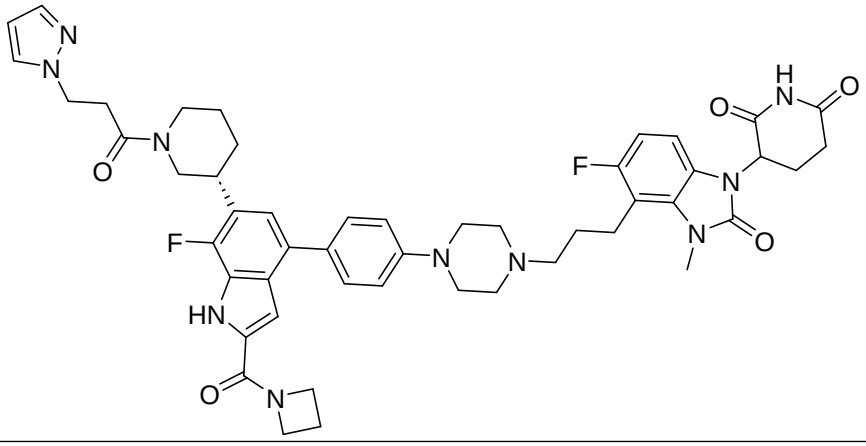
I-451	
I-452	
I-453	
I-454	

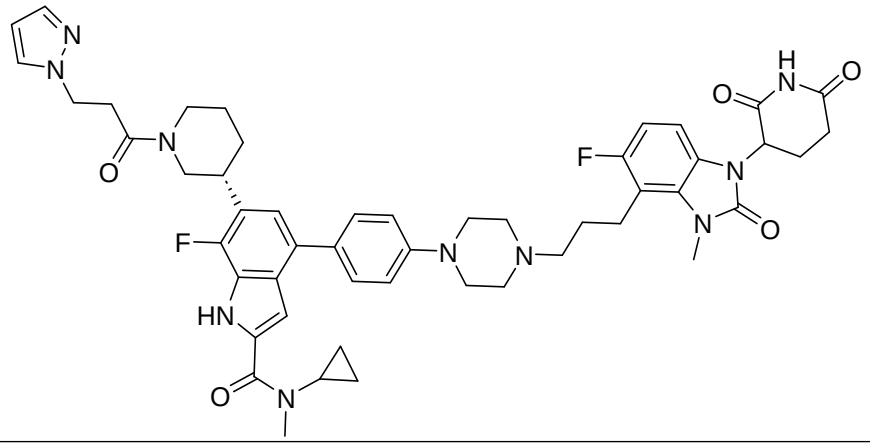
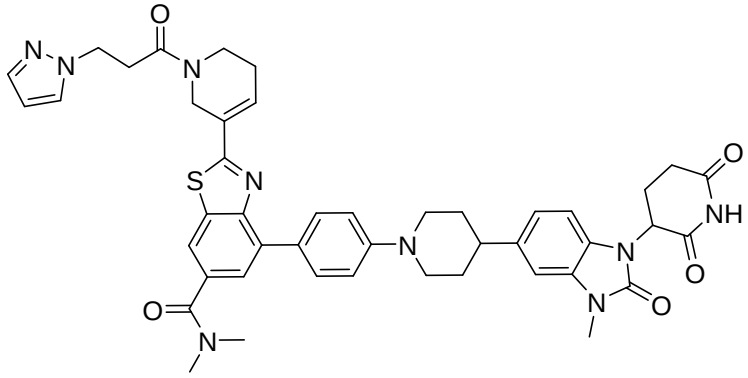
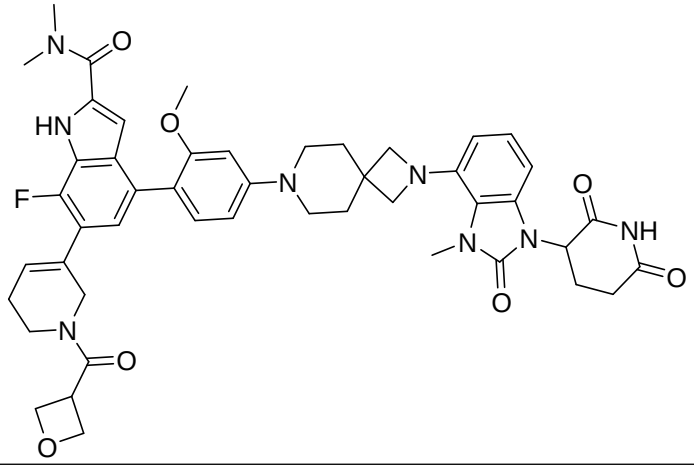
I-455	
I-456	
I-457	
I-458	

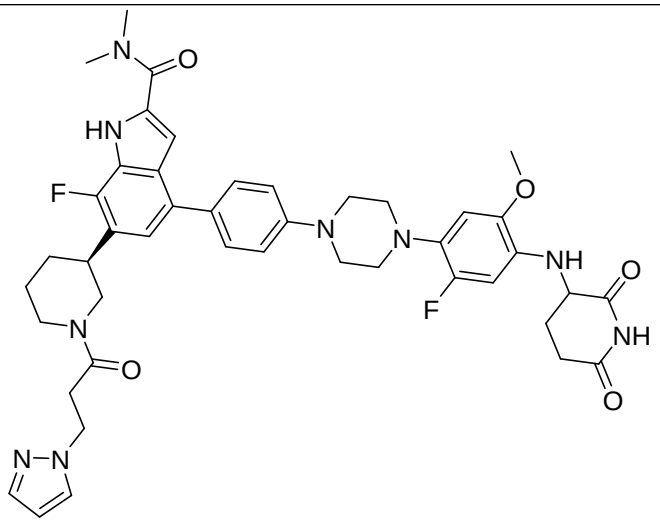
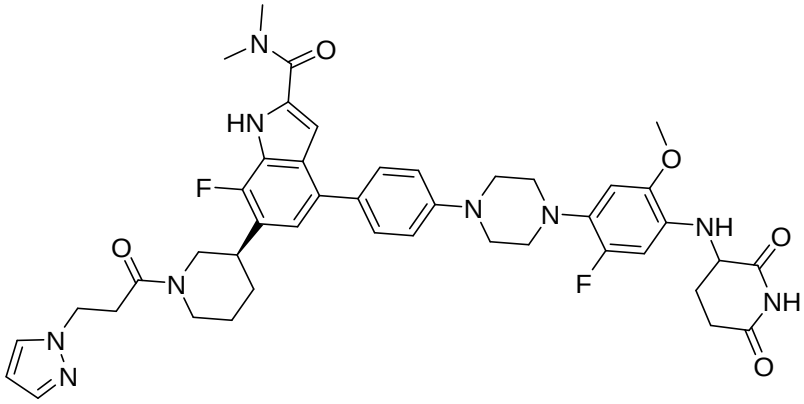
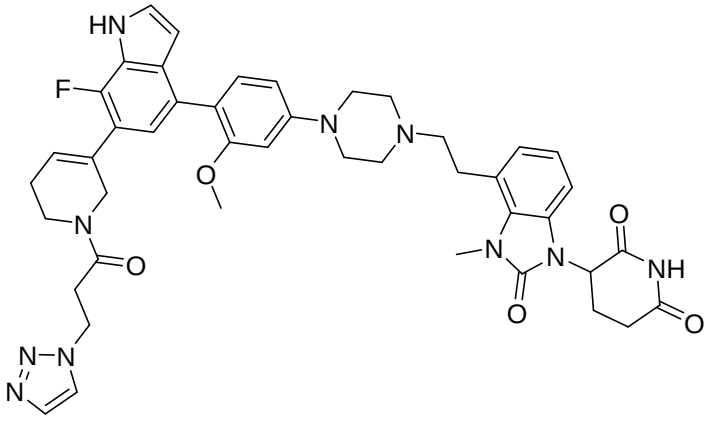
I-459	
I-460	
I-461	
I-462	

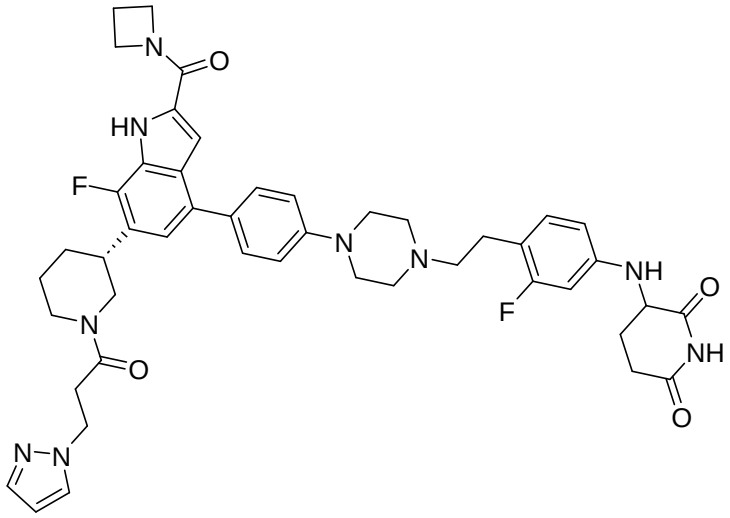
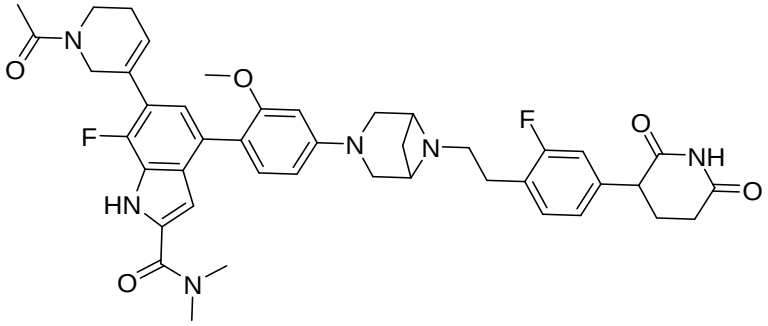
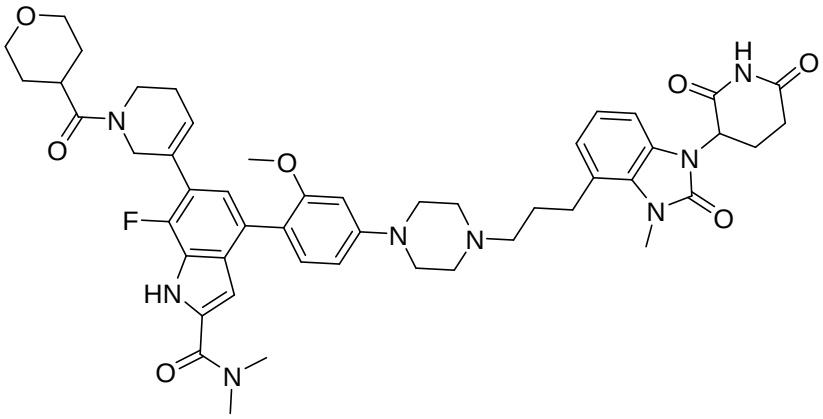
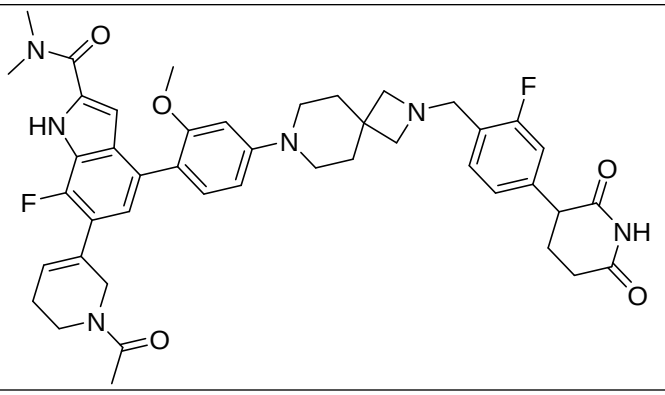
I-463	
I-464	
I-465	
I-466	

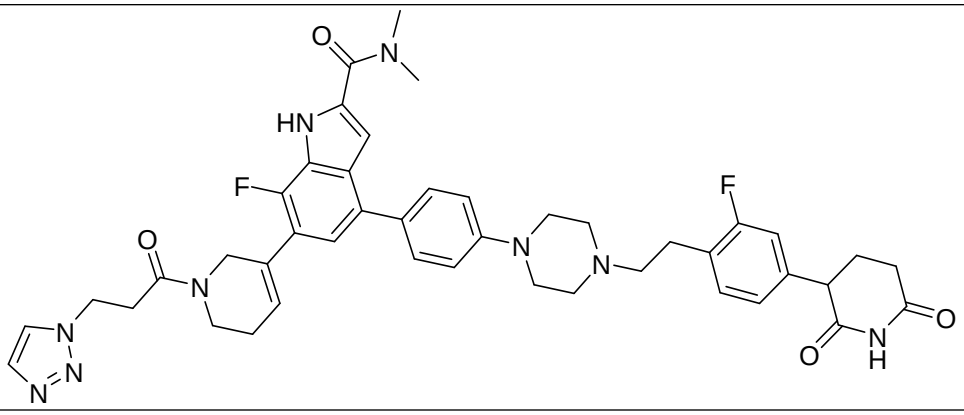
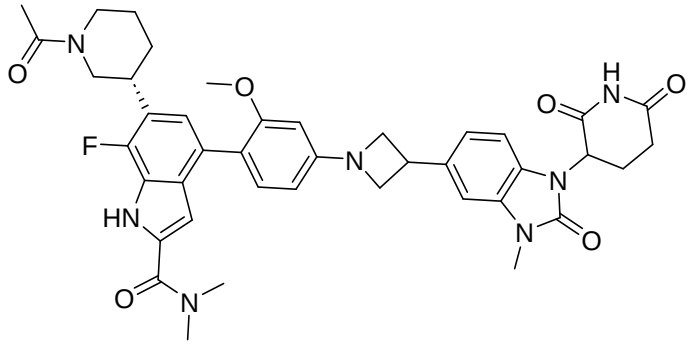
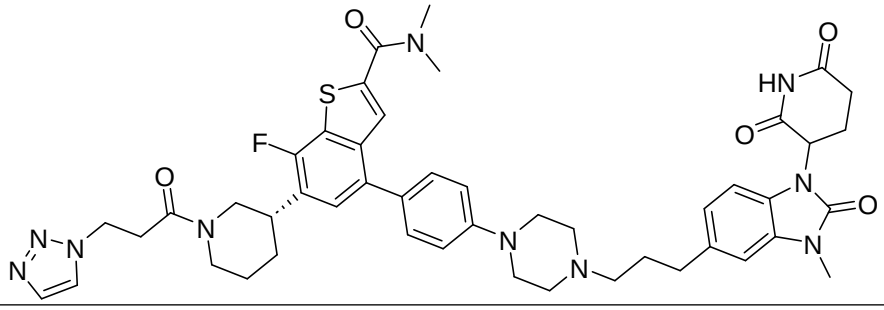
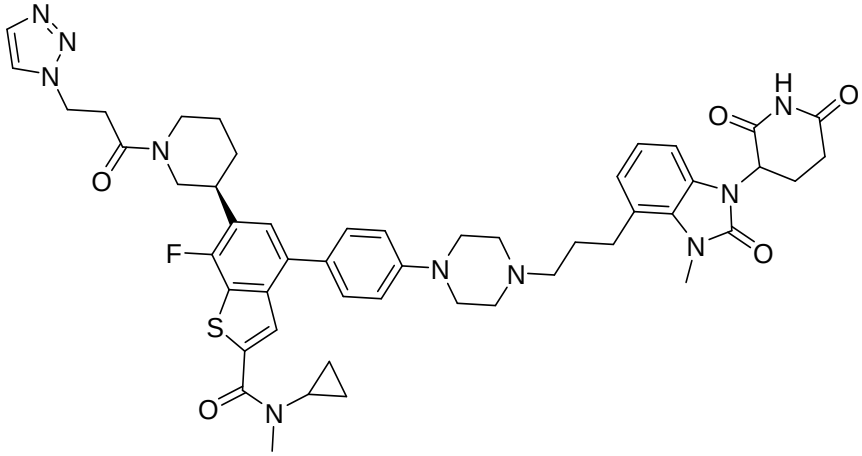
I-467	
I-468	
I-469	
I-470	

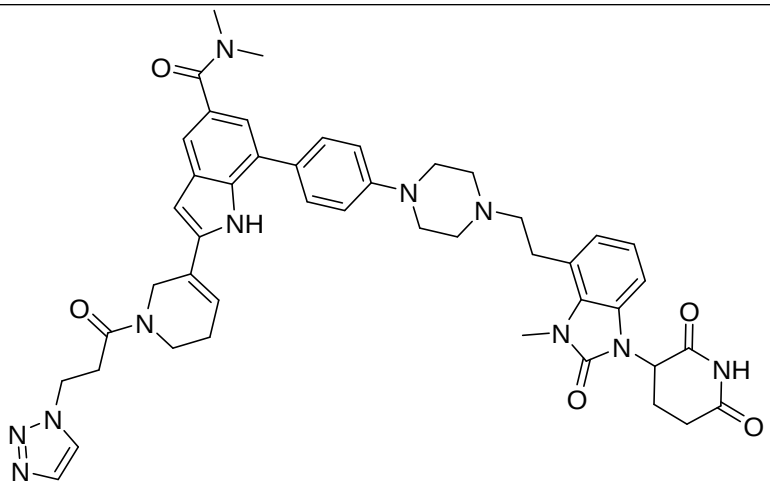
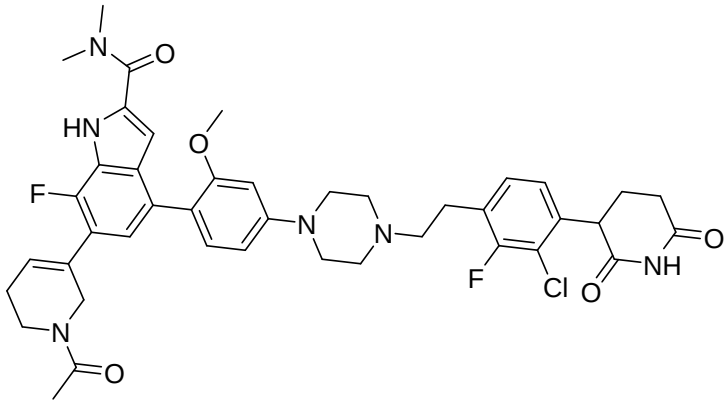
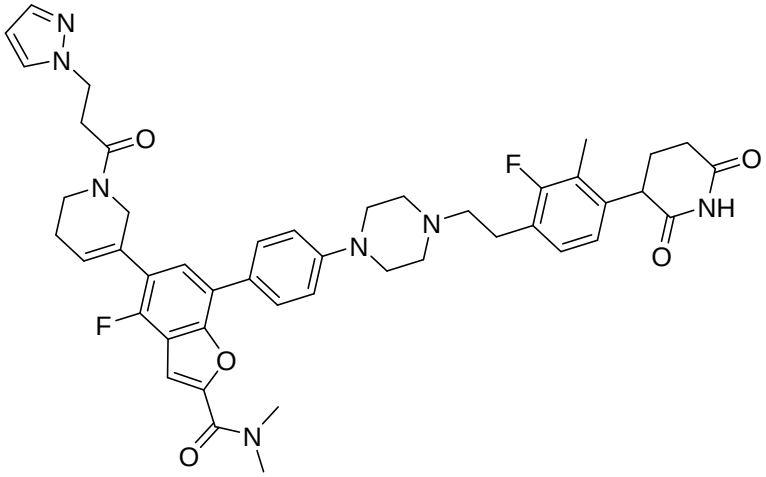
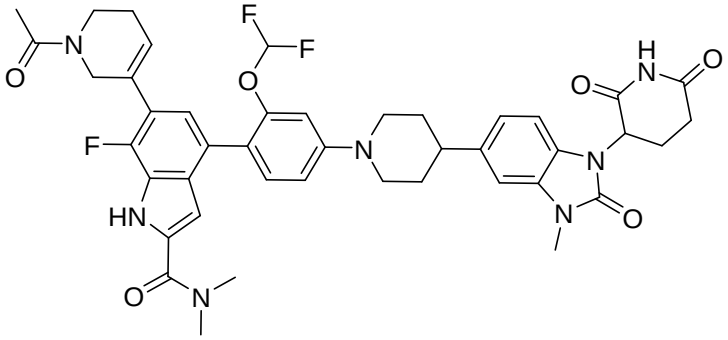
I-471	
I-472	
I-473	

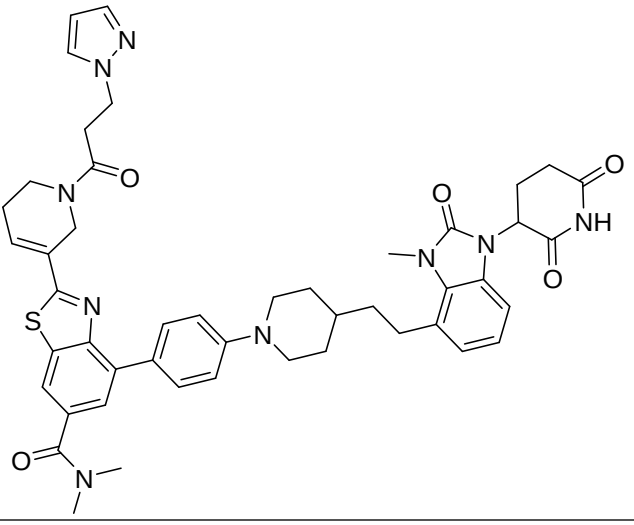
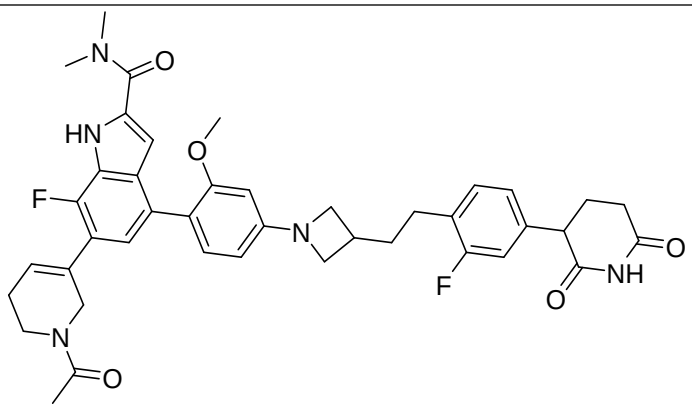
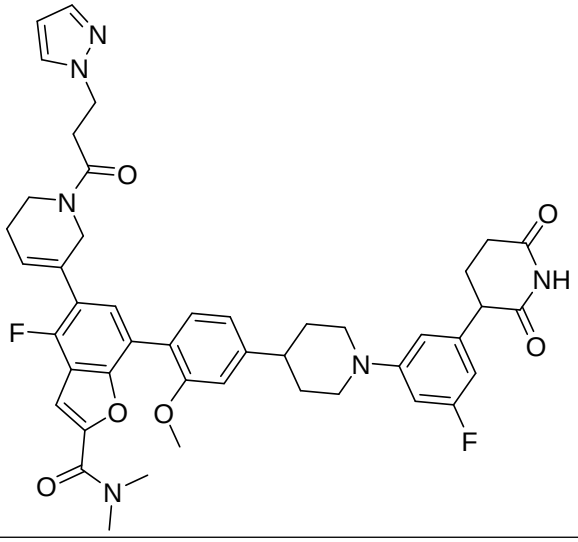
I-474	
I-475	
I-476	

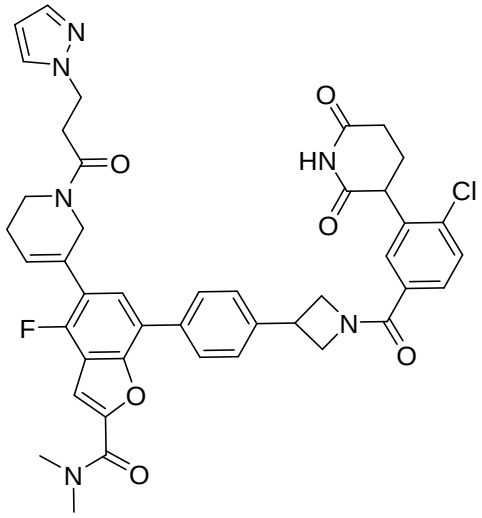
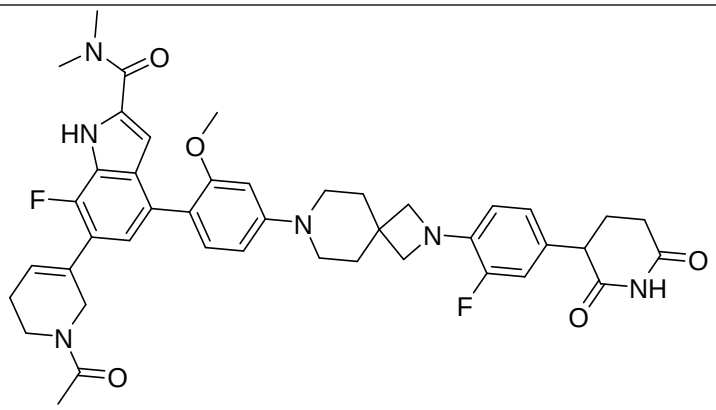
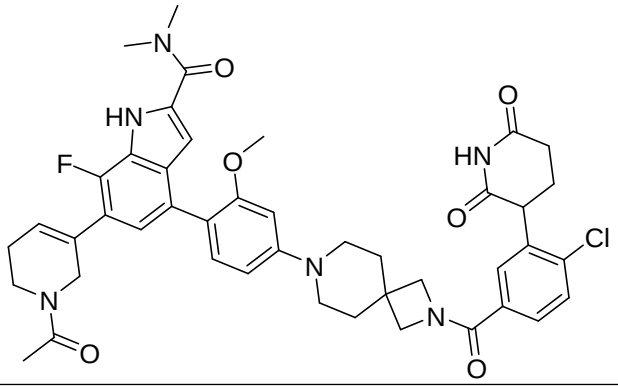
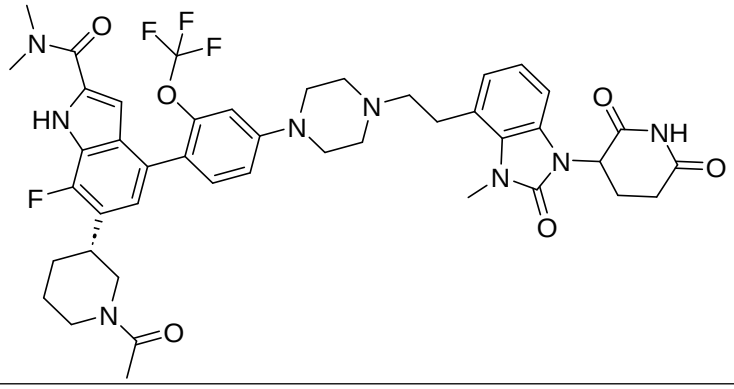
I-477	
I-478	
I-479	

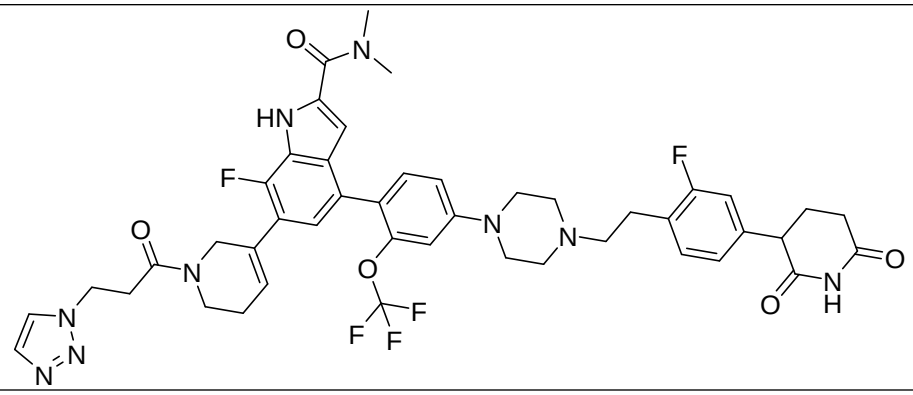
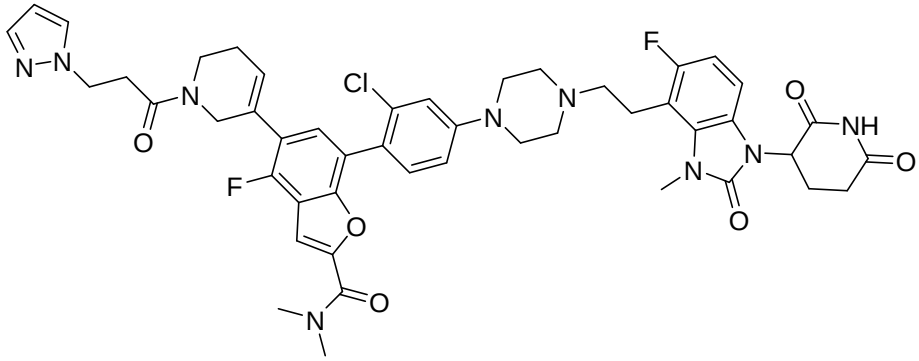
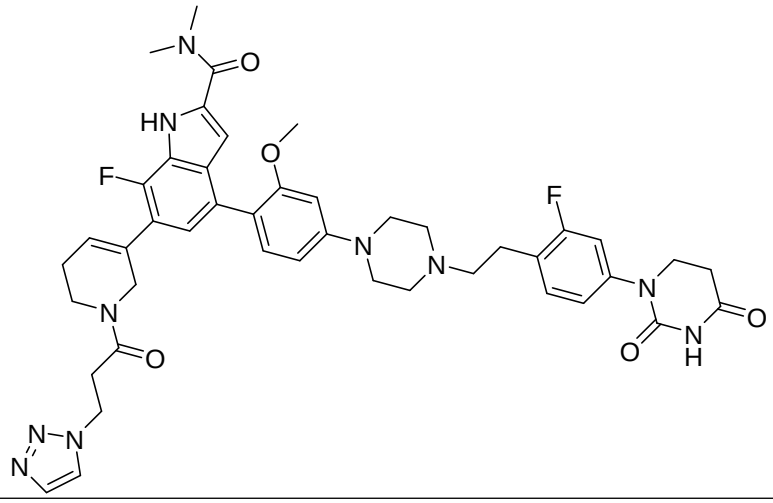
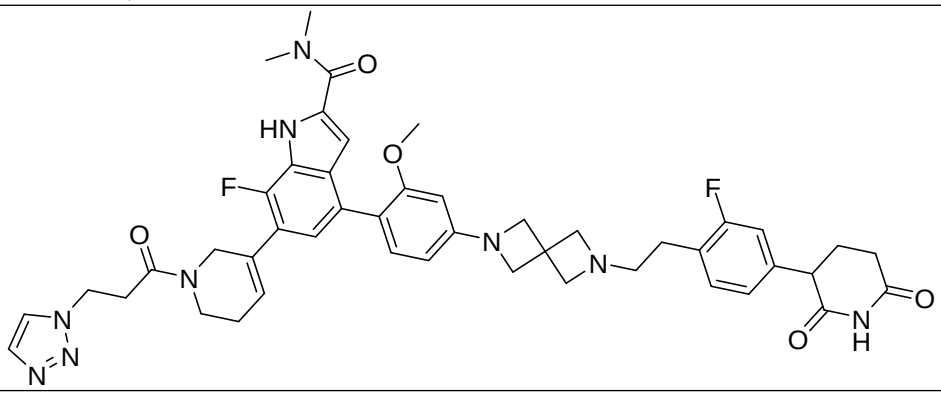
I-480	
I-481	
I-482	
I-483	

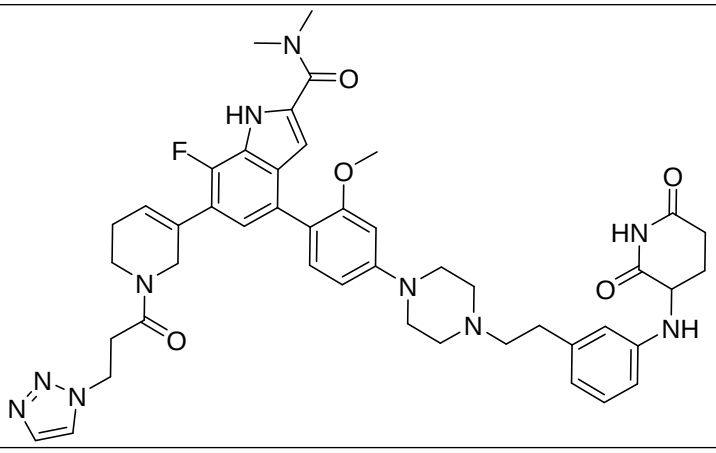
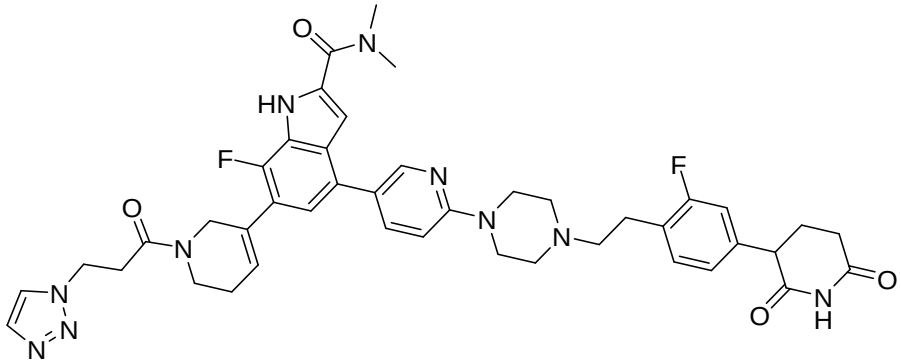
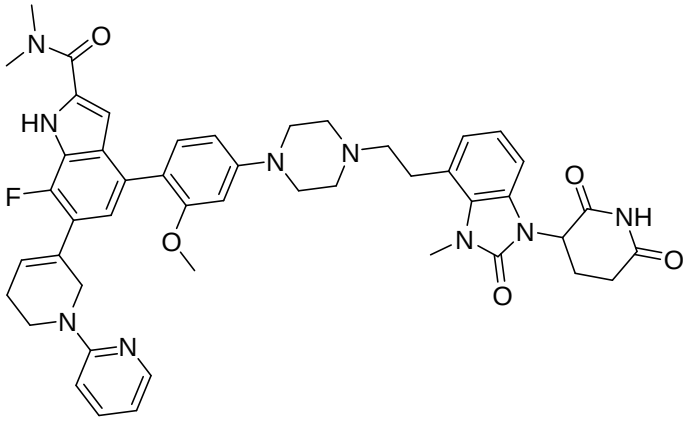
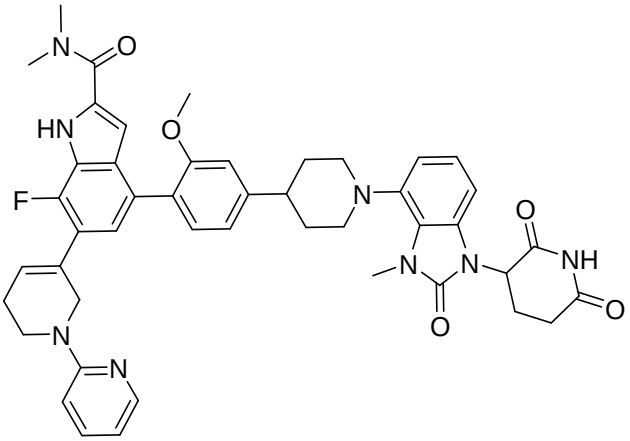
I-484	
I-485	
I-486	
I-487	

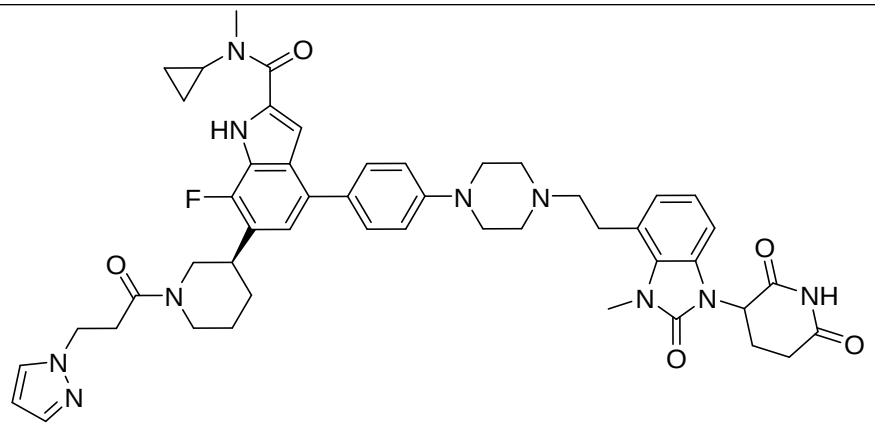
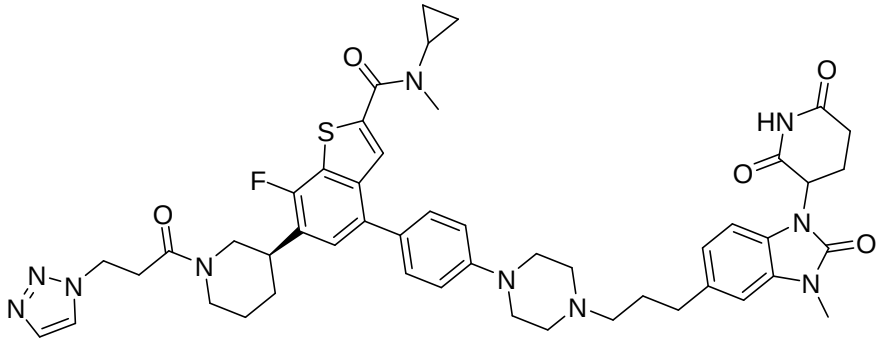
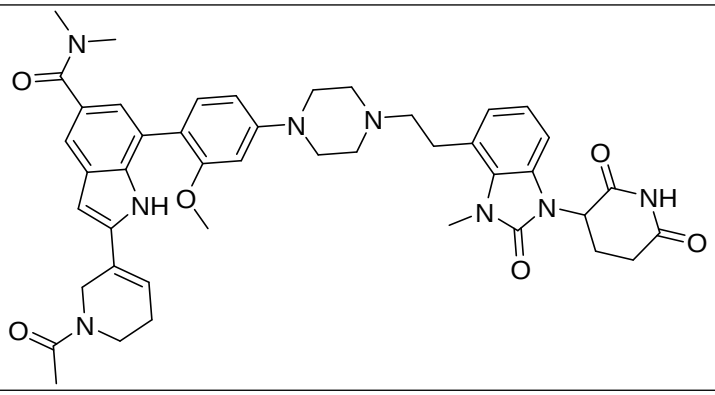
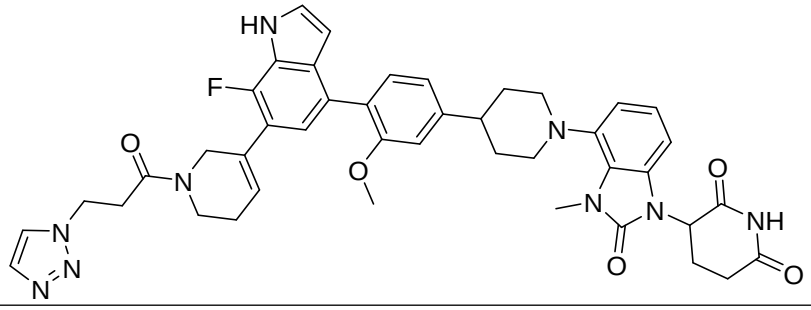
I-488	
I-489	
I-490	
I-491	

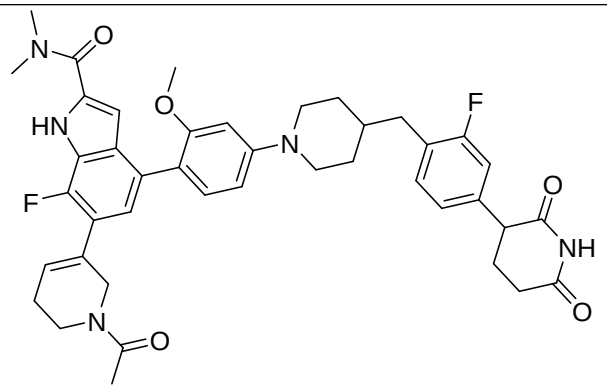
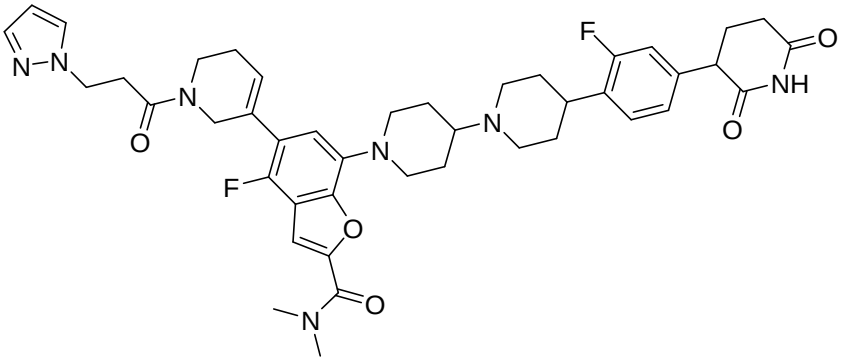
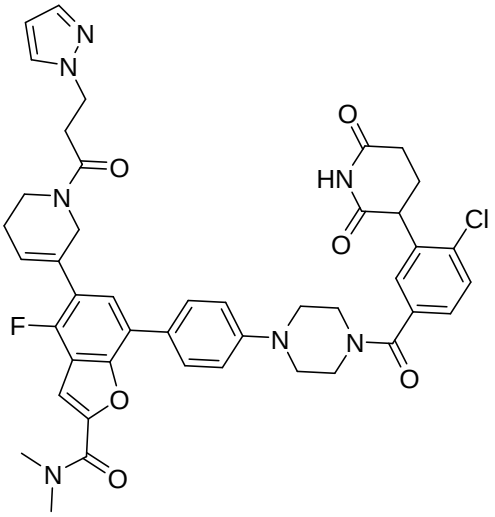
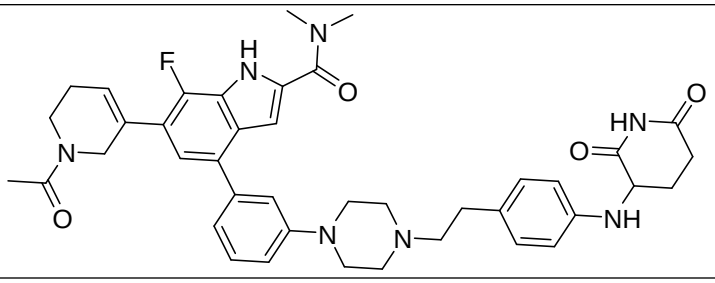
I-492	
I-493	
I-494	

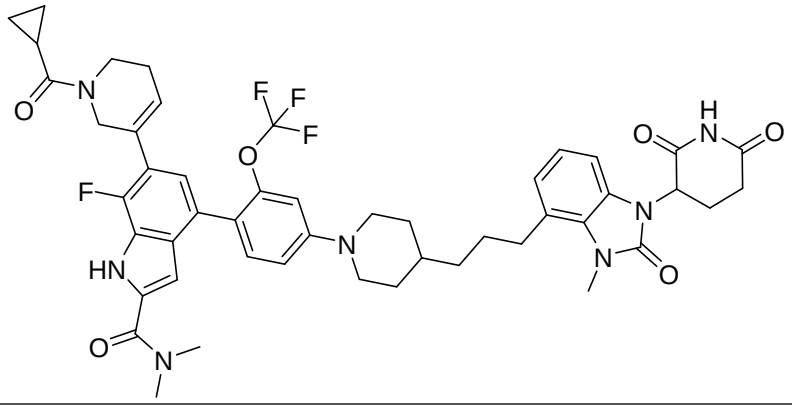
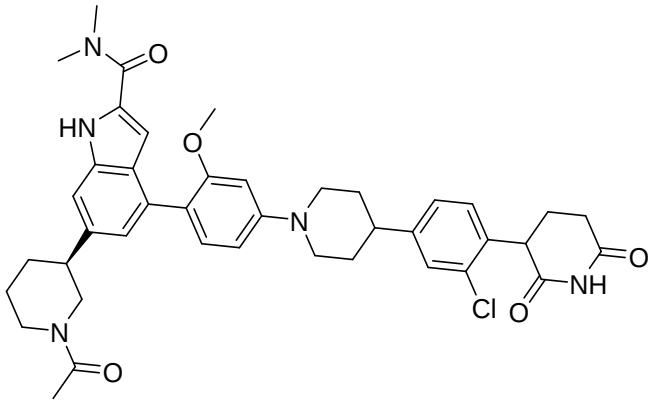
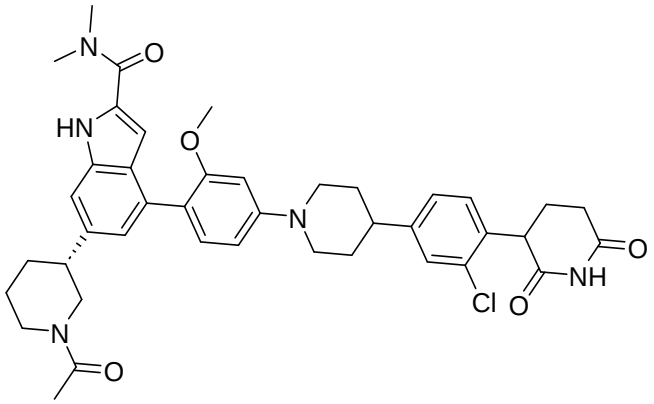
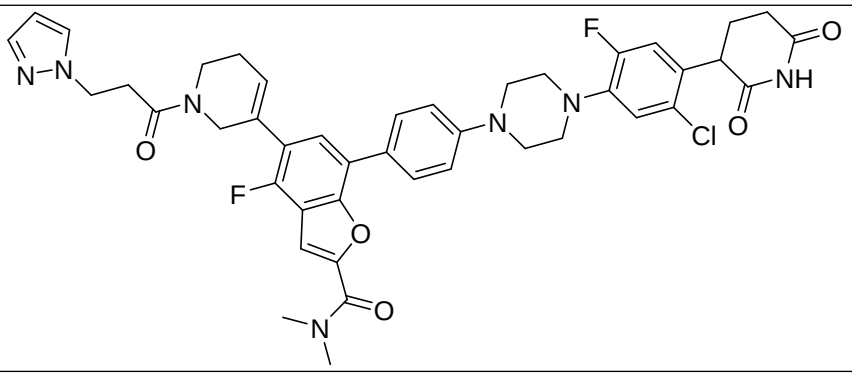
I-495	
I-496	
I-497	
I-498	

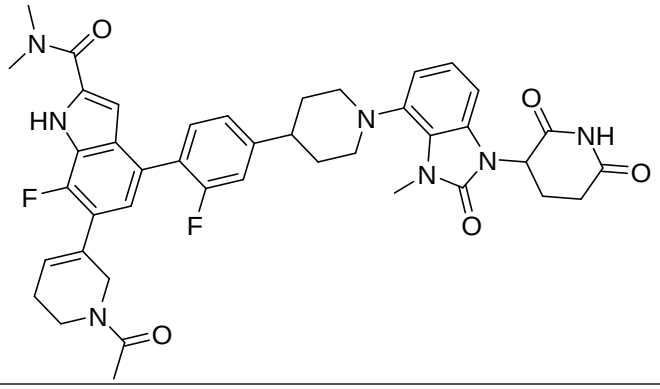
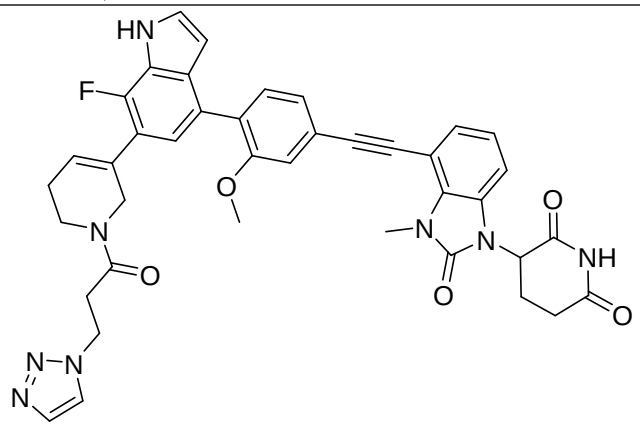
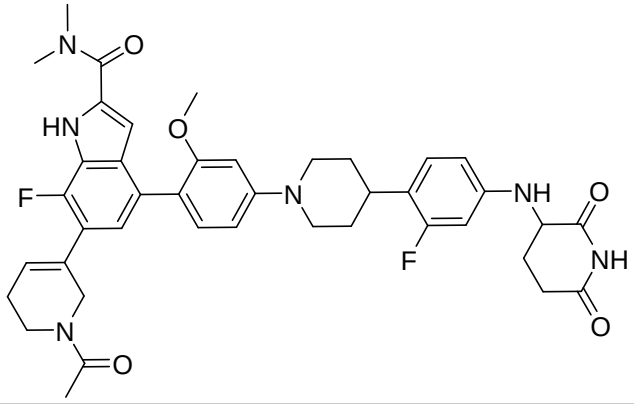
I-499	
I-500	
I-501	
I-502	

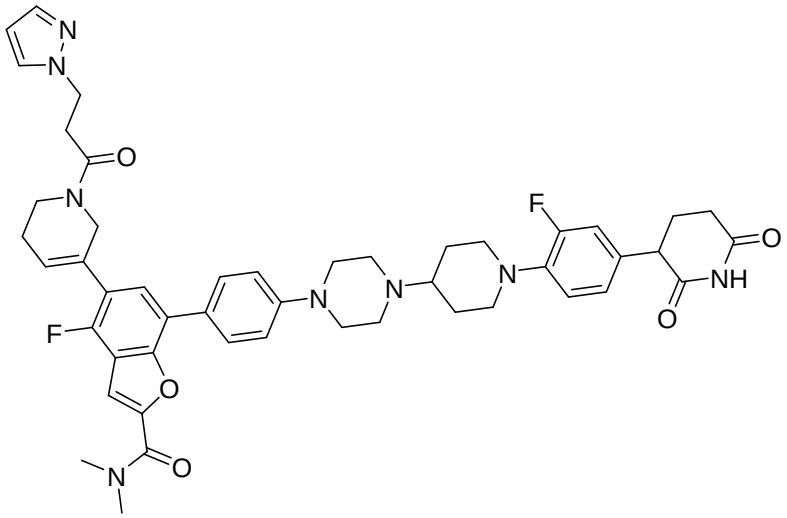
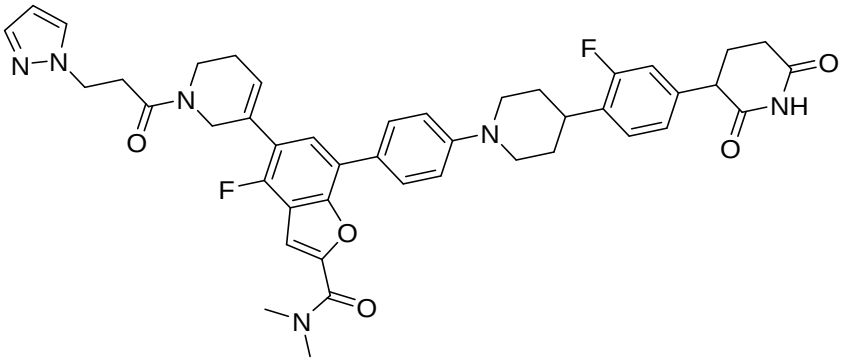
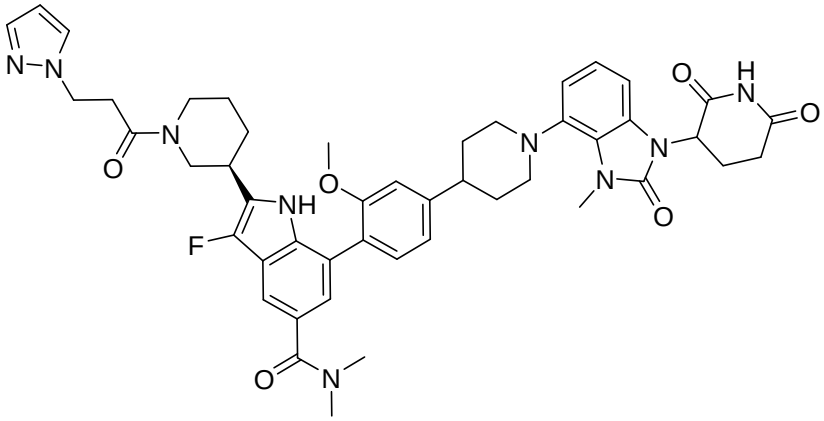
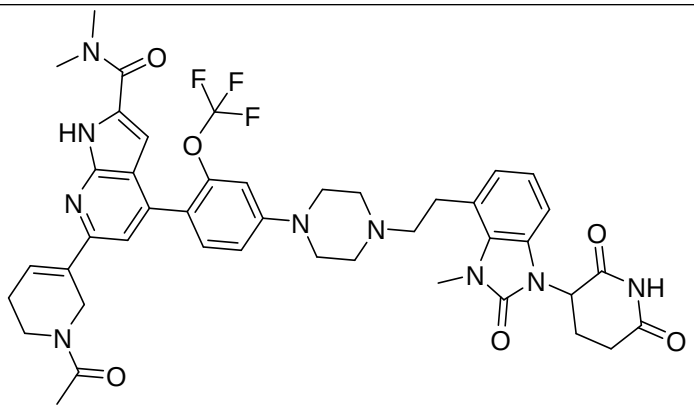
I-503	
I-504	
I-505	
I-506	

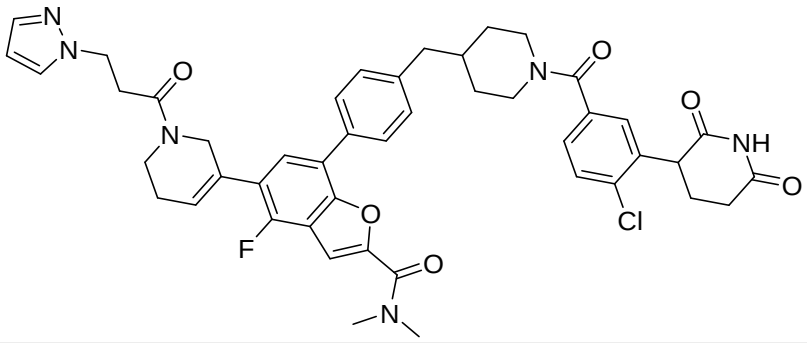
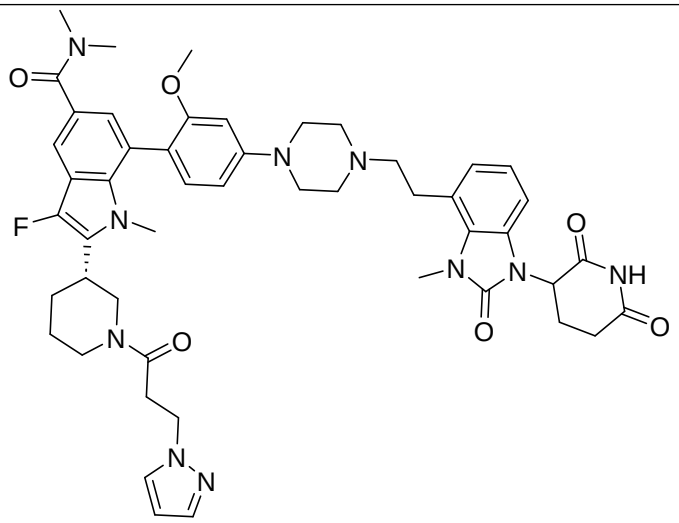
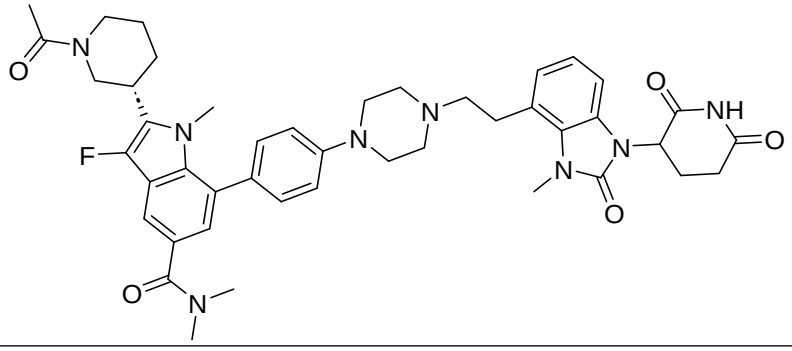
I-507	
I-508	
I-509	
I-510	

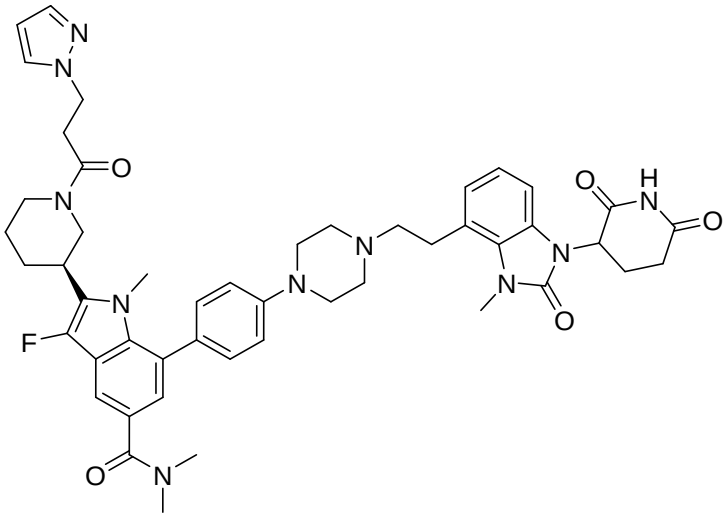
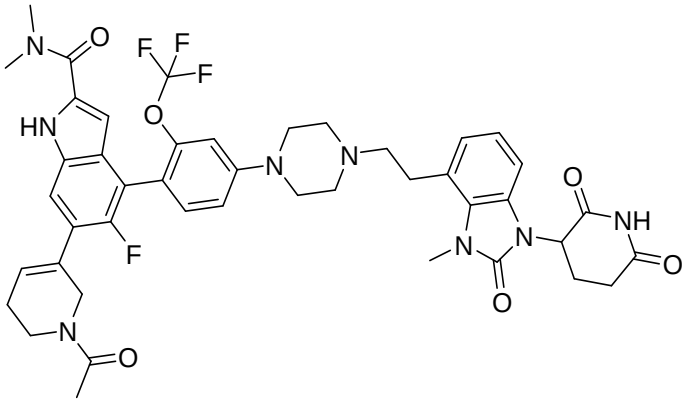
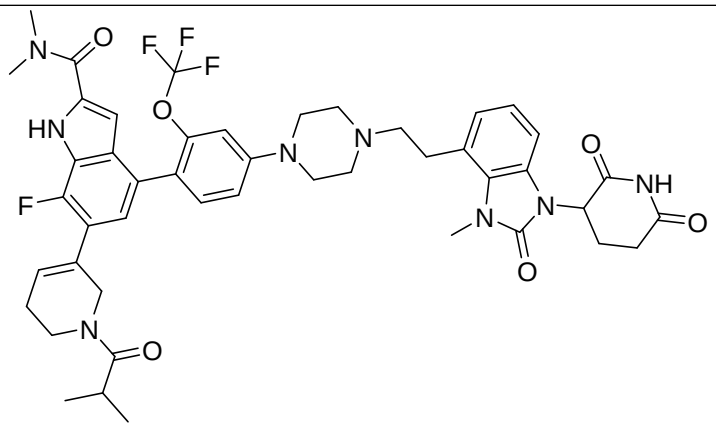
I-511	
I-512	
I-513	
I-514	

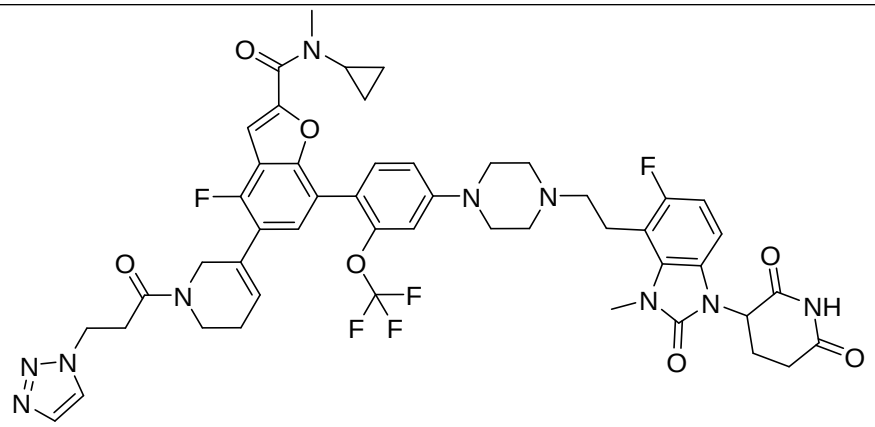
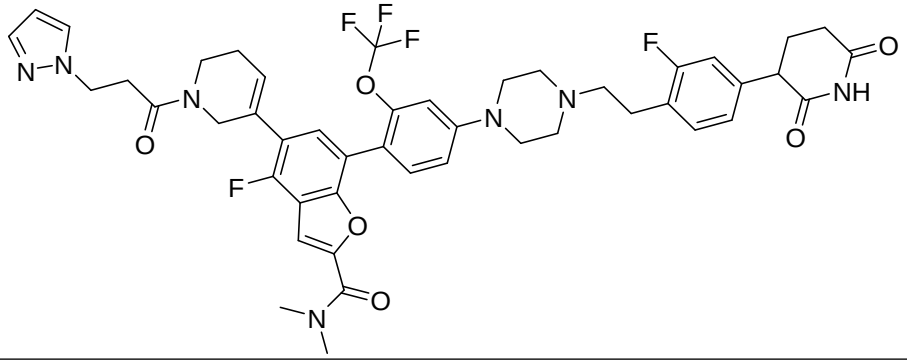
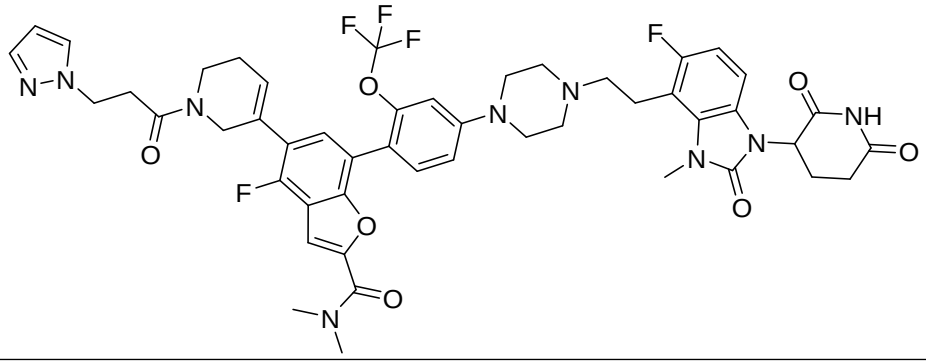
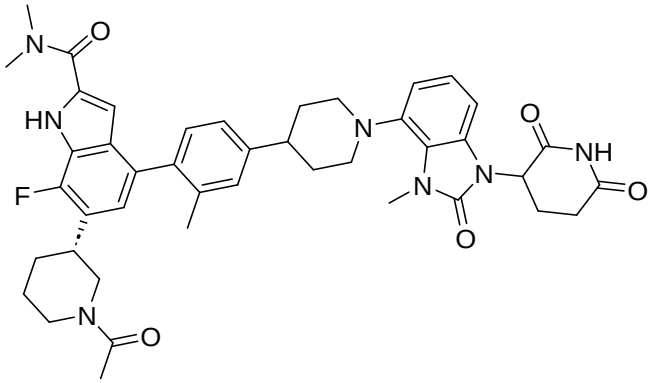
I-515	
I-516	
I-517	
I-518	

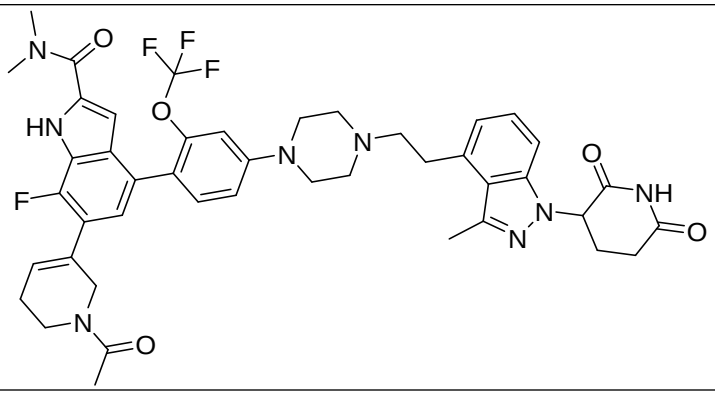
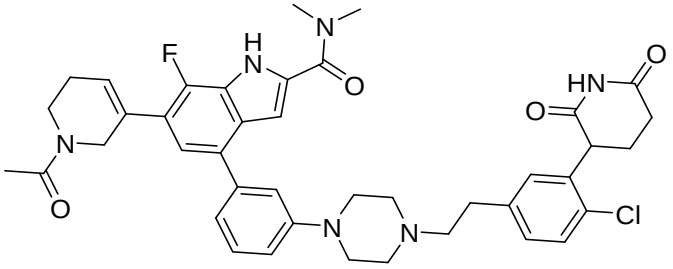
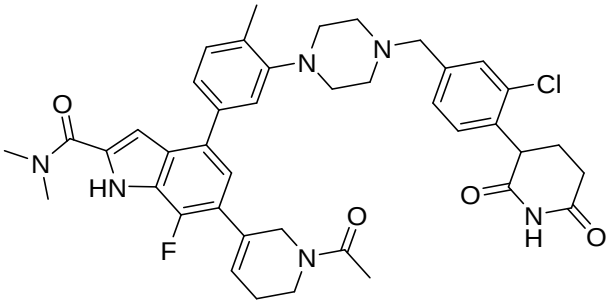
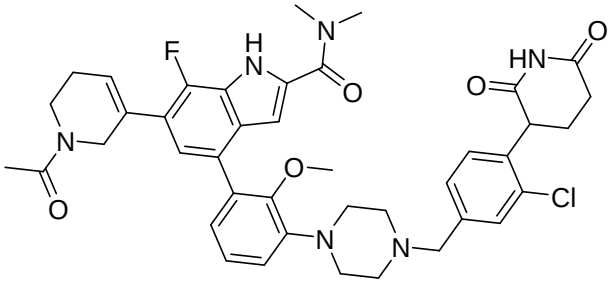
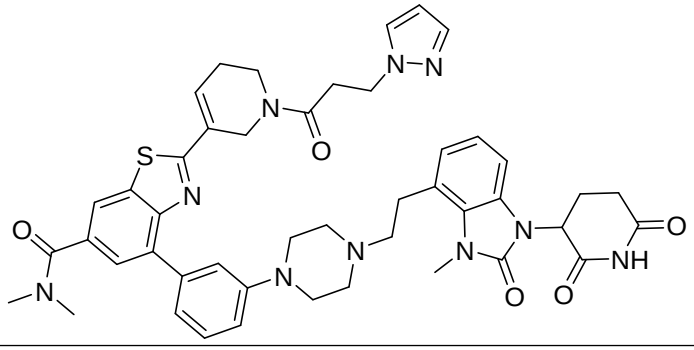
I-519	
I-520	
I-521	

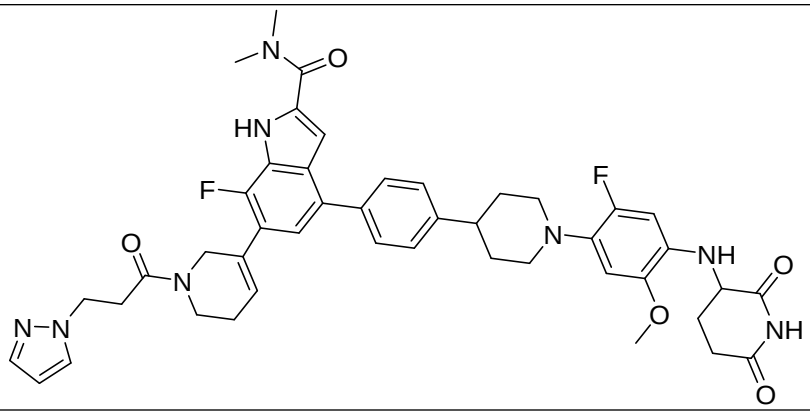
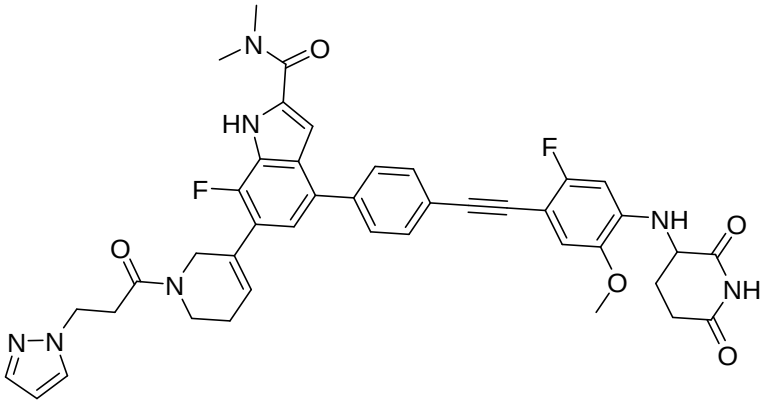
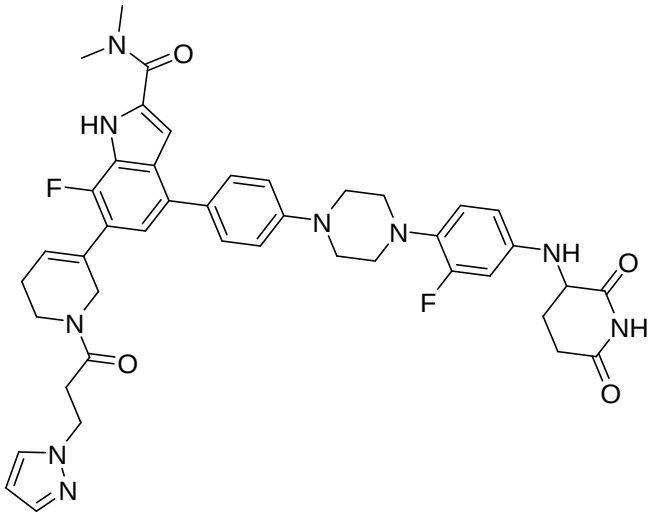
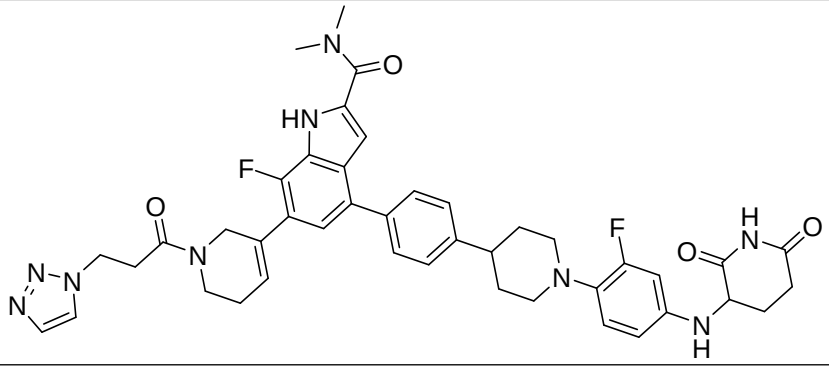
I-522	
I-523	
I-524	
I-525	

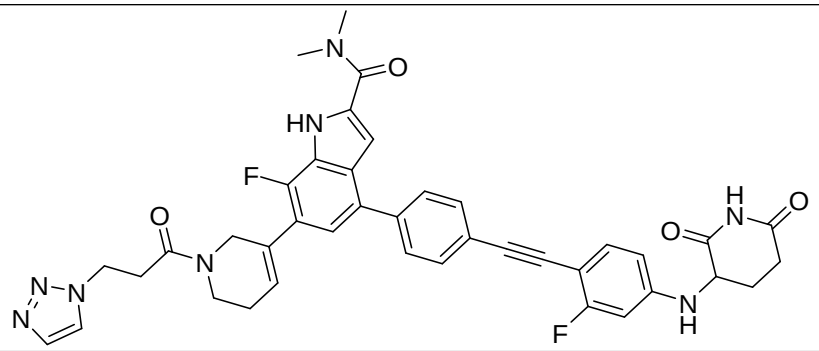
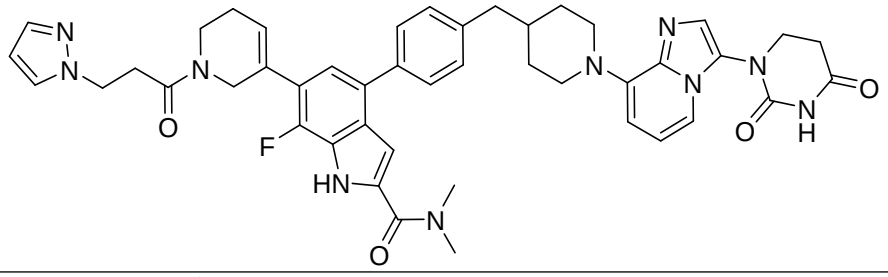
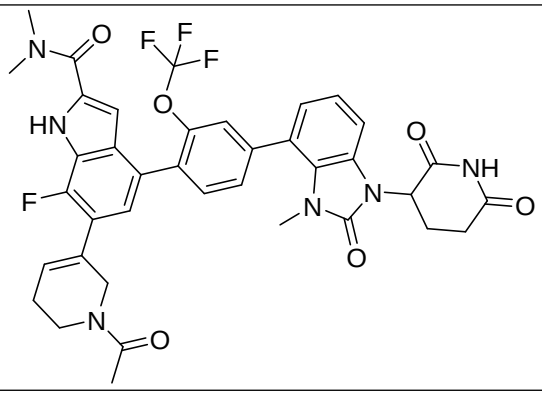
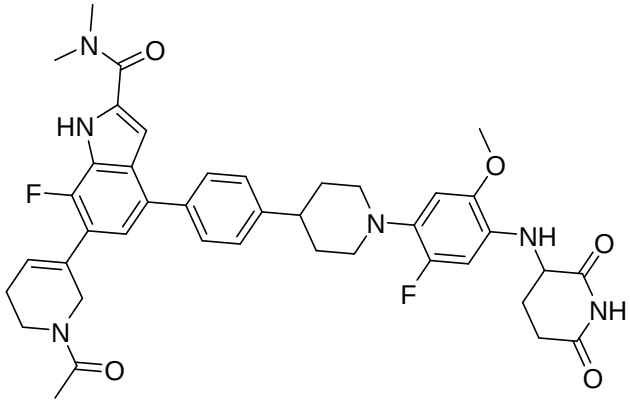
I-526	
I-527	
I-528	

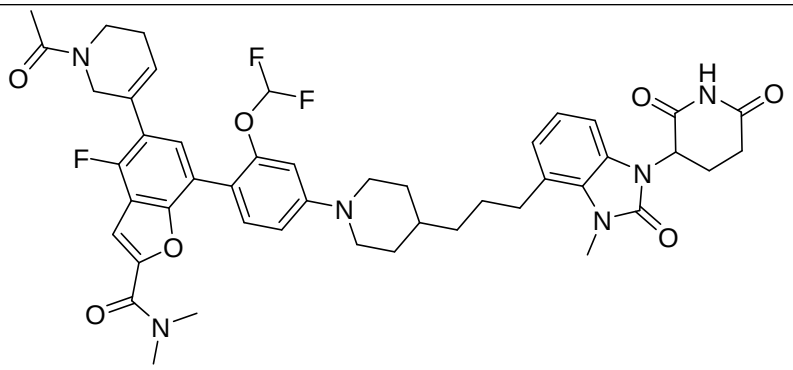
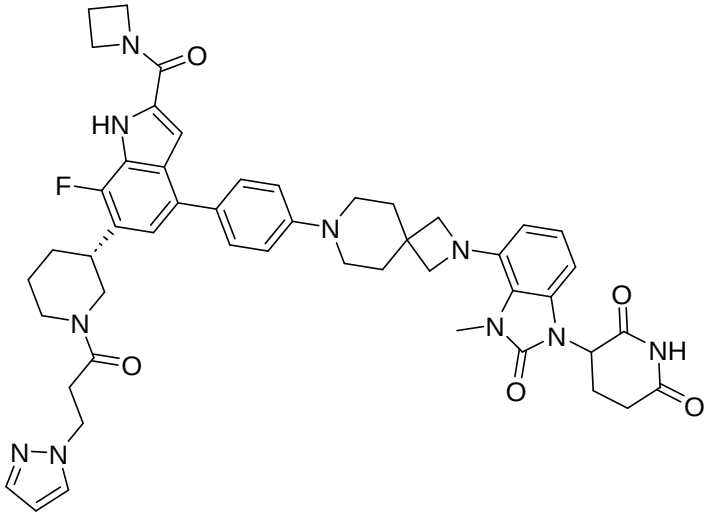
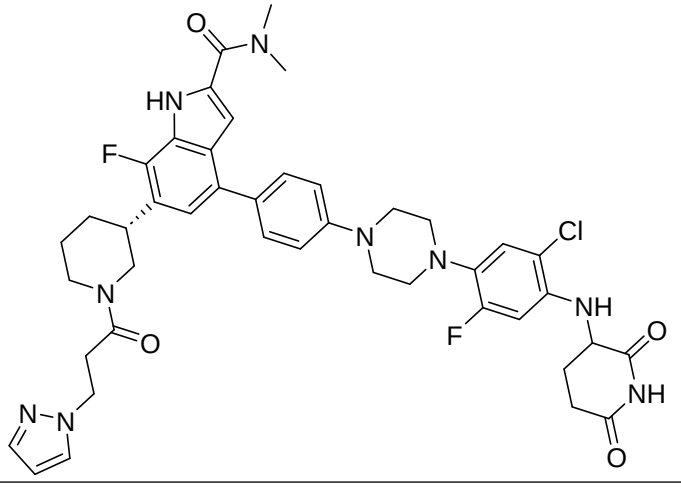
I-529	
I-530	
I-531	

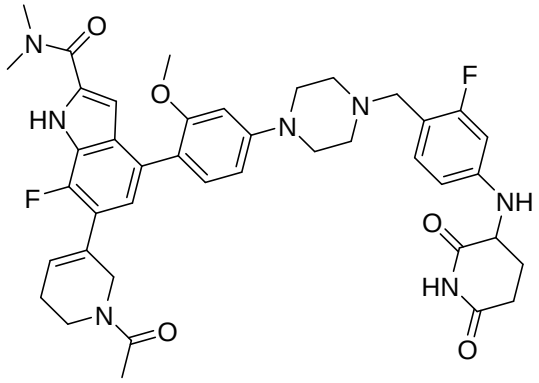
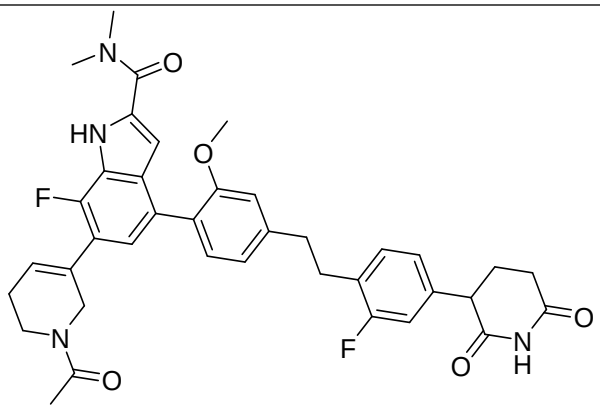
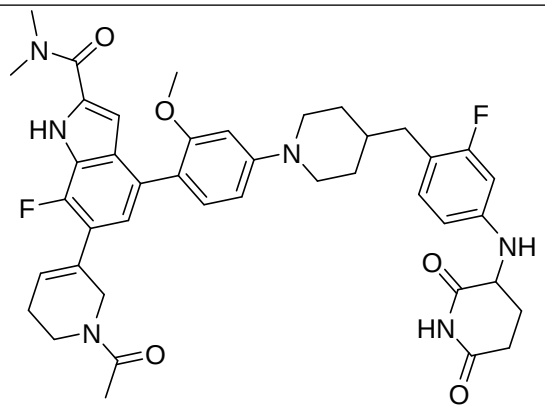
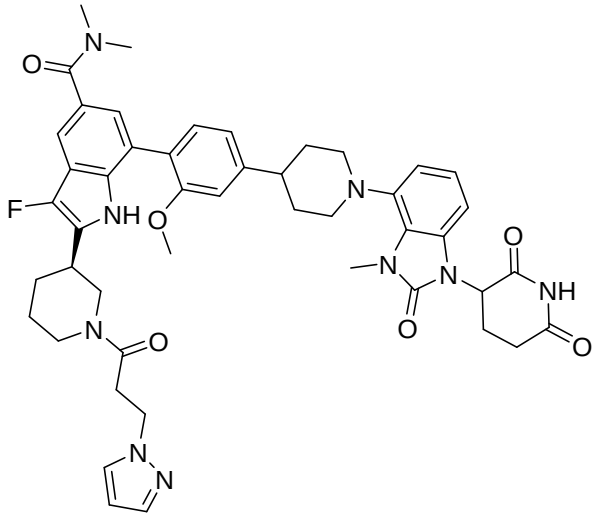
I-532	
I-533	
I-534	
I-535	

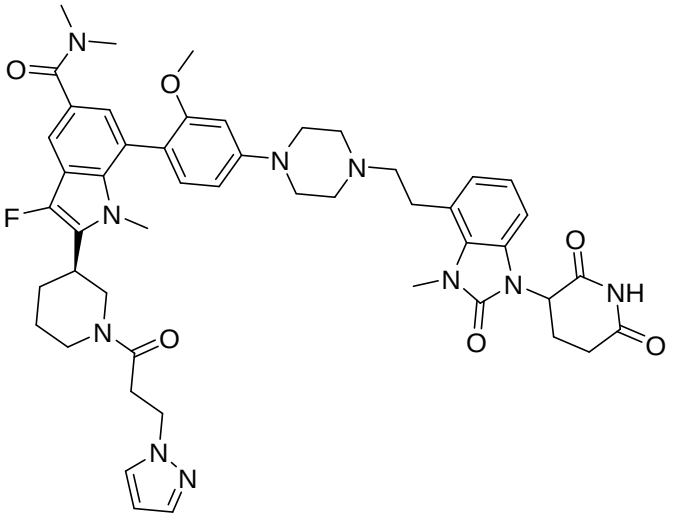
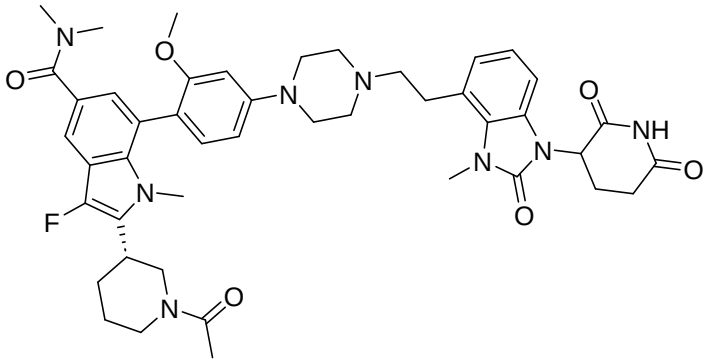
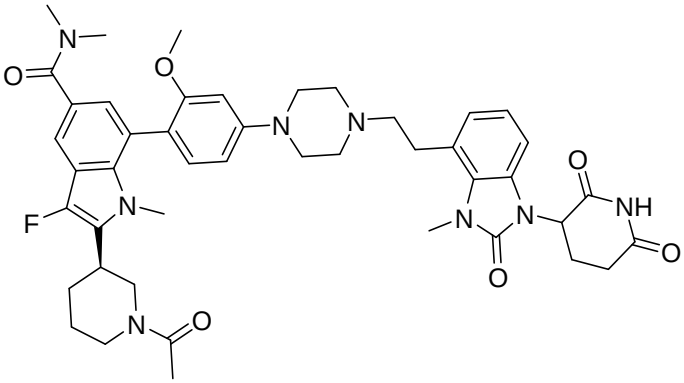
I-536	
I-537	
I-538	
I-539	
I-540	

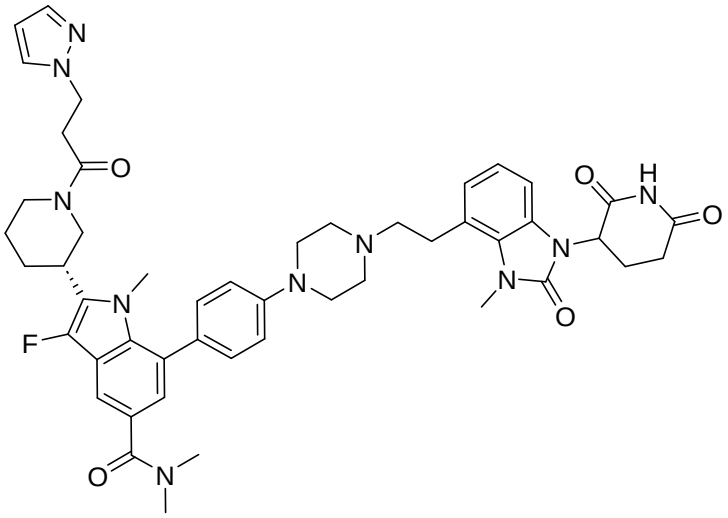
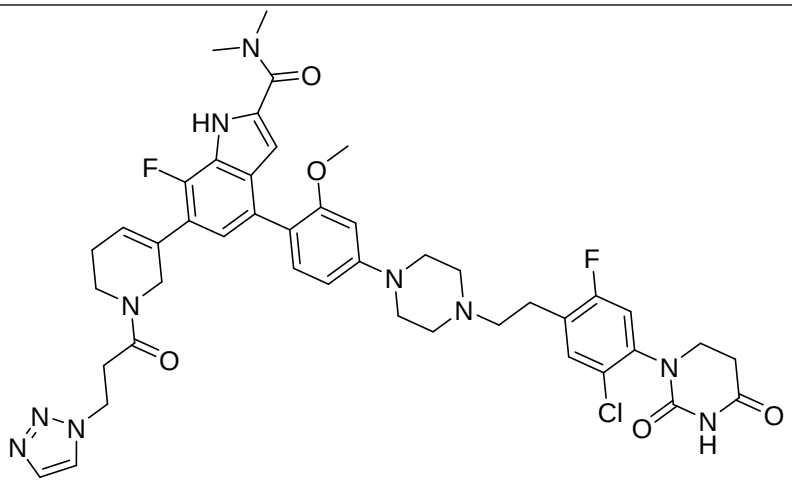
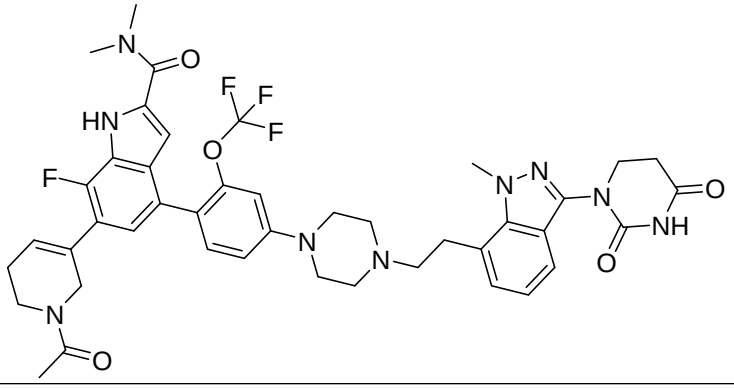
I-541	
I-542	
I-543	
I-544	

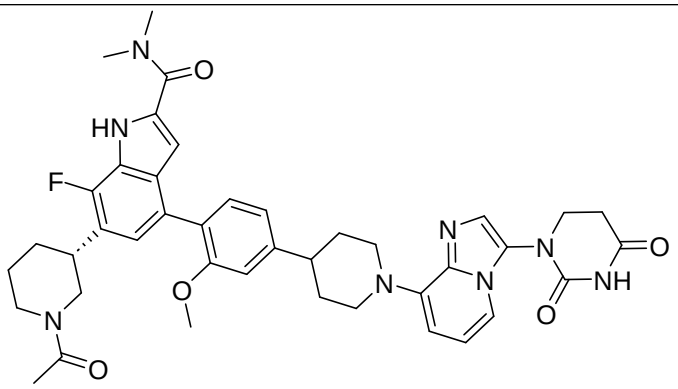
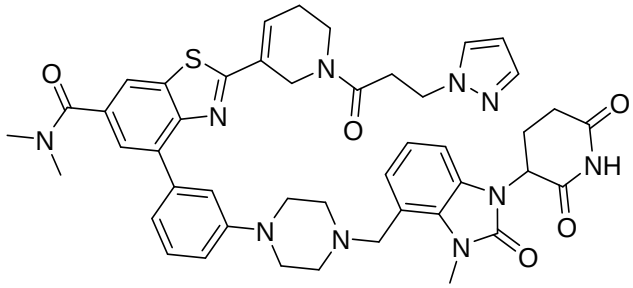
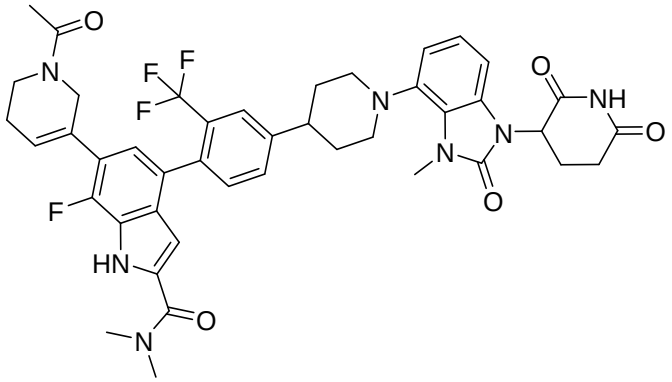
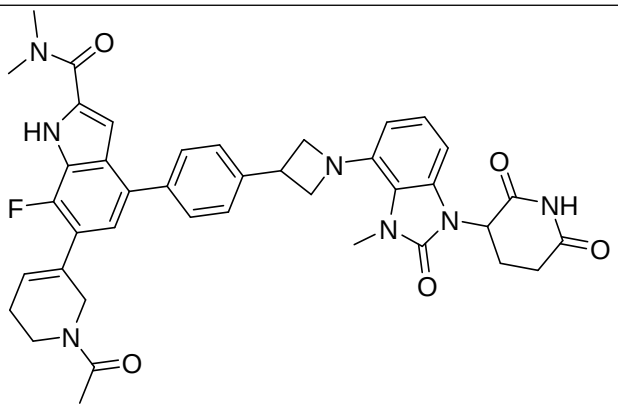
I-545	
I-546	
I-547	
I-548	

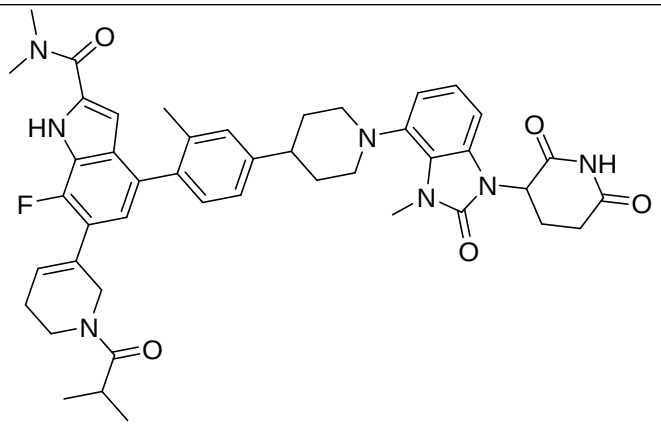
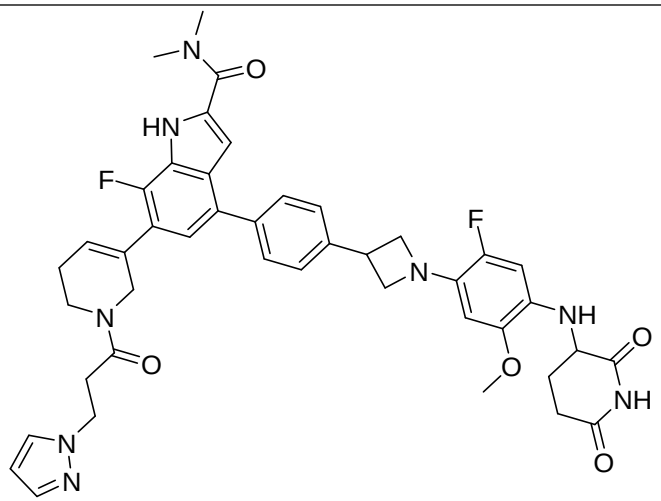
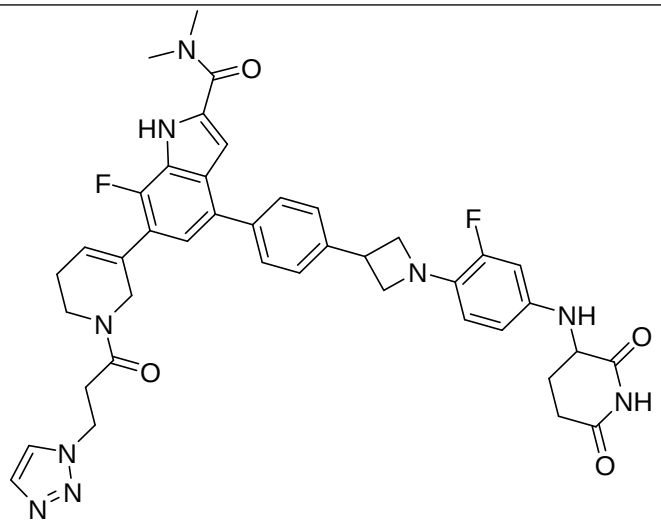
I-549	
I-550	
I-551	

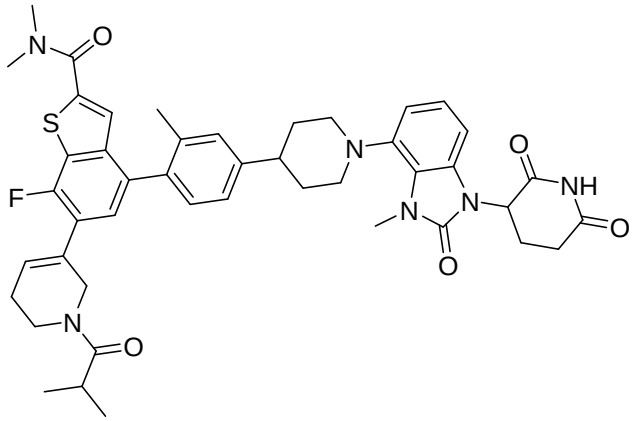
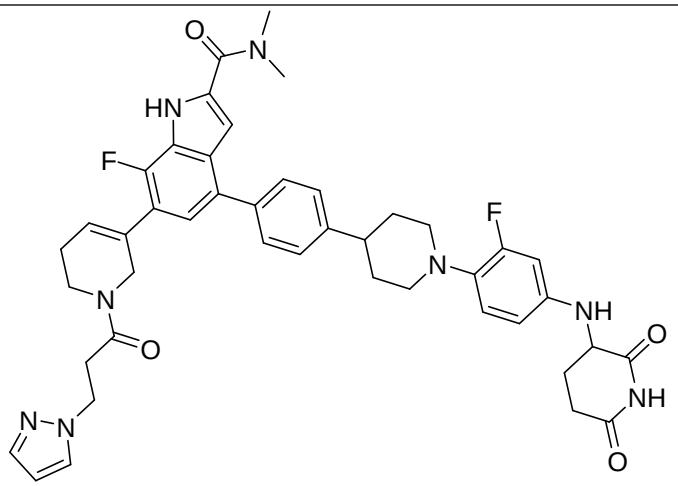
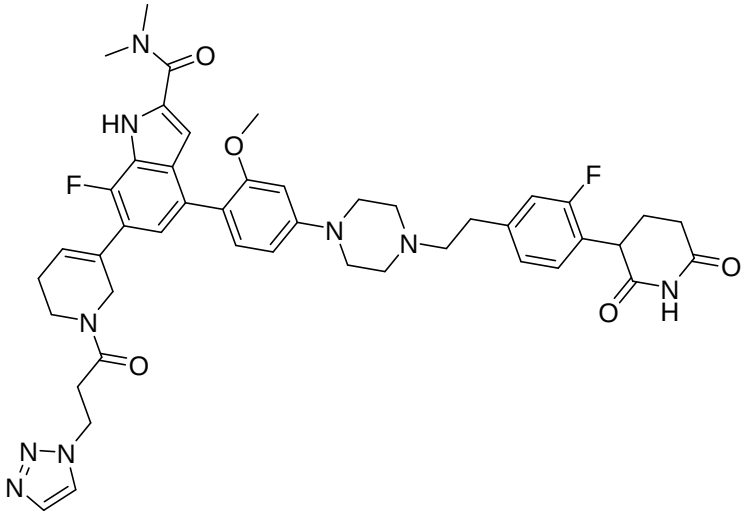
I-552	
I-553	
I-554	
I-555	

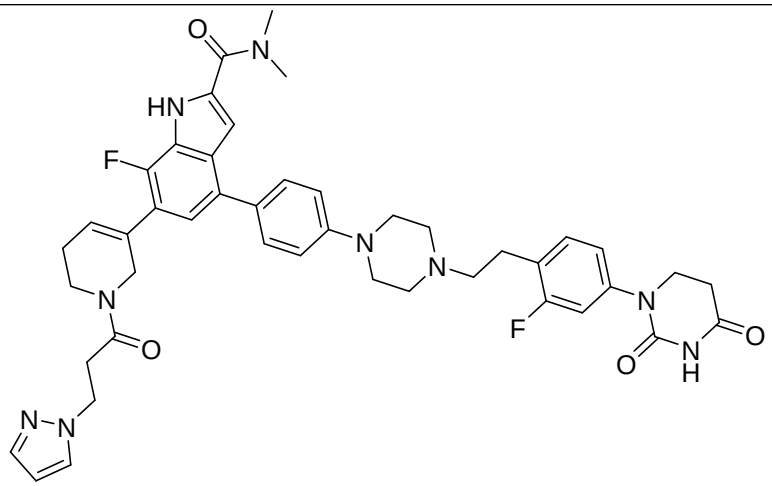
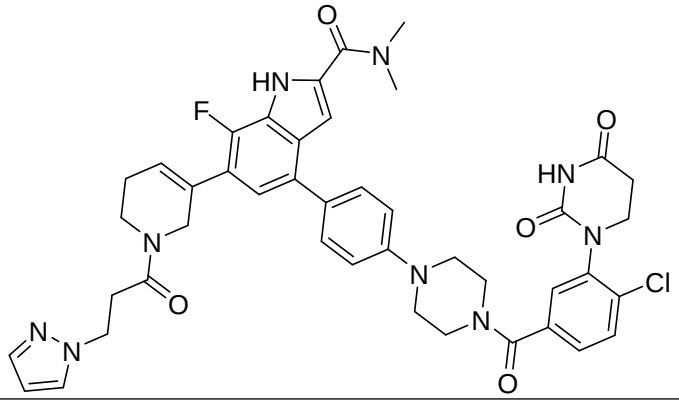
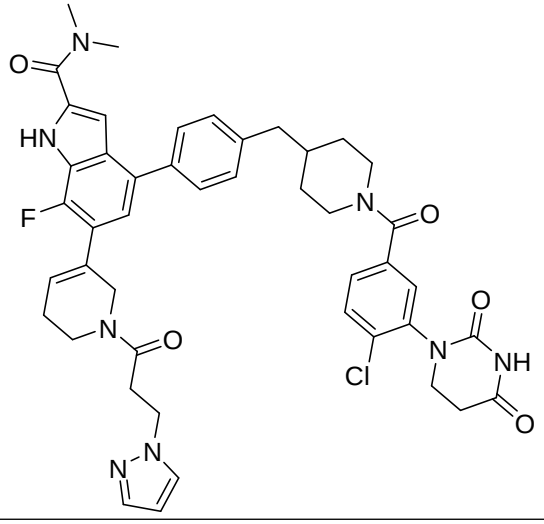
I-556	
I-557	
I-558	

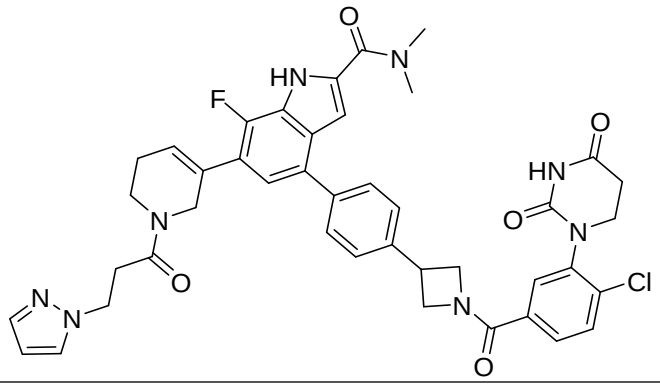
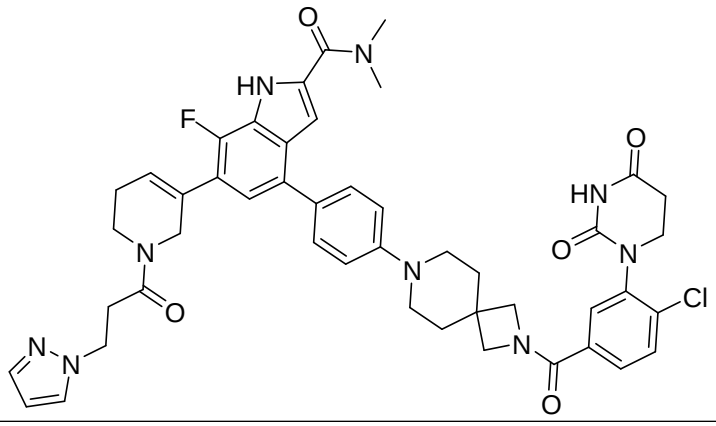
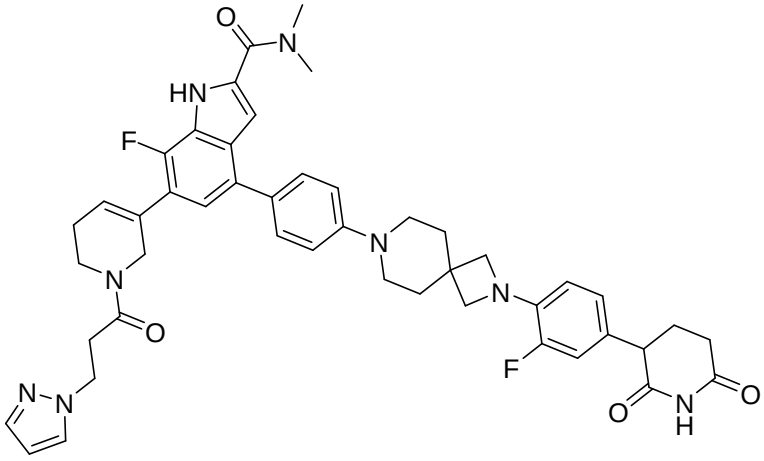
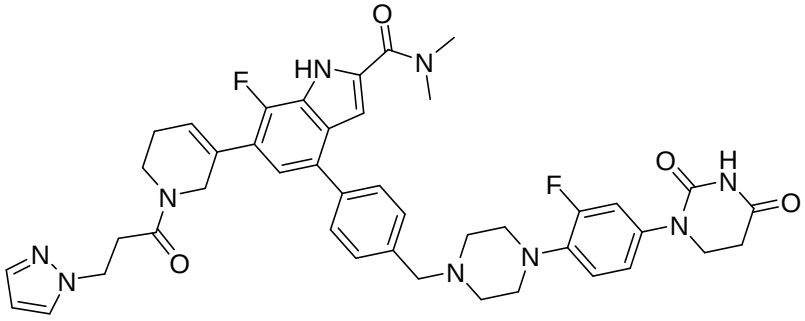
I-559	
I-560	
I-561	

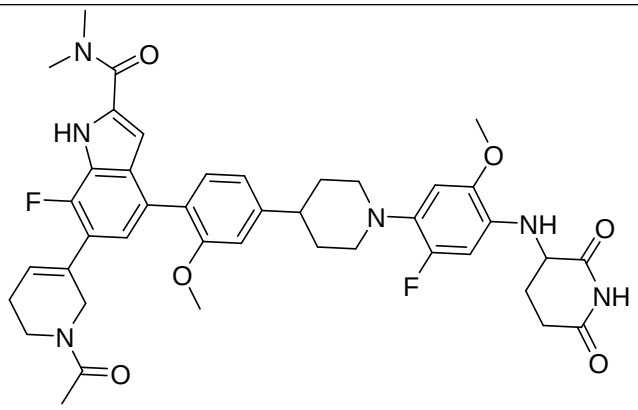
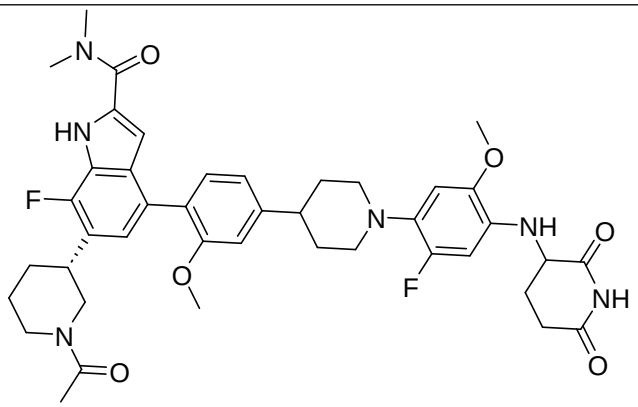
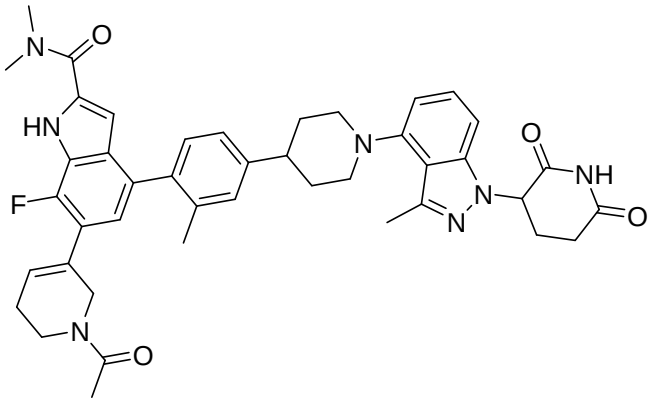
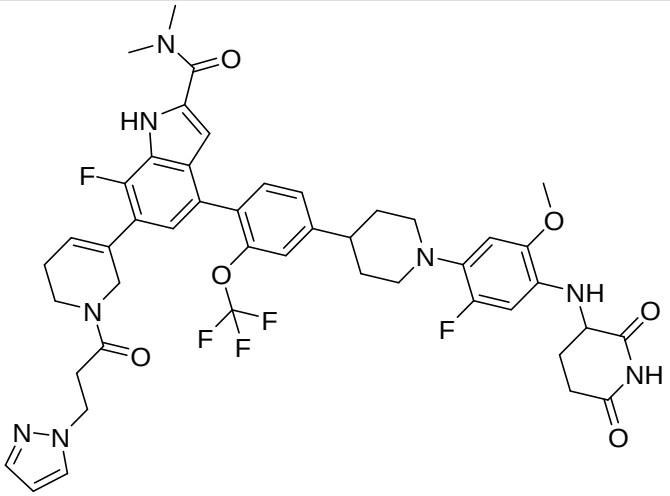
I-562	
I-563	
I-564	
I-565	

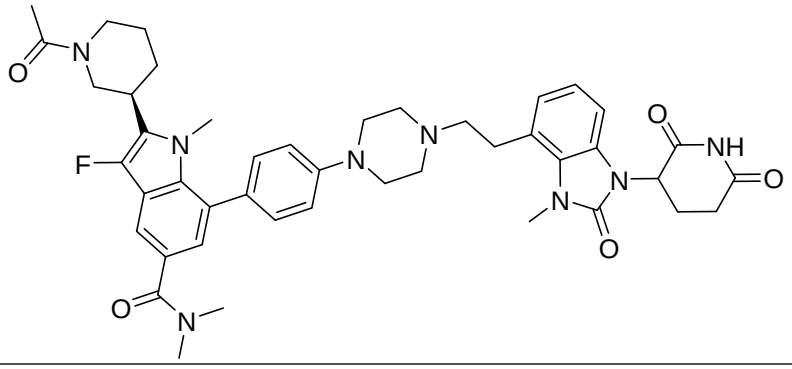
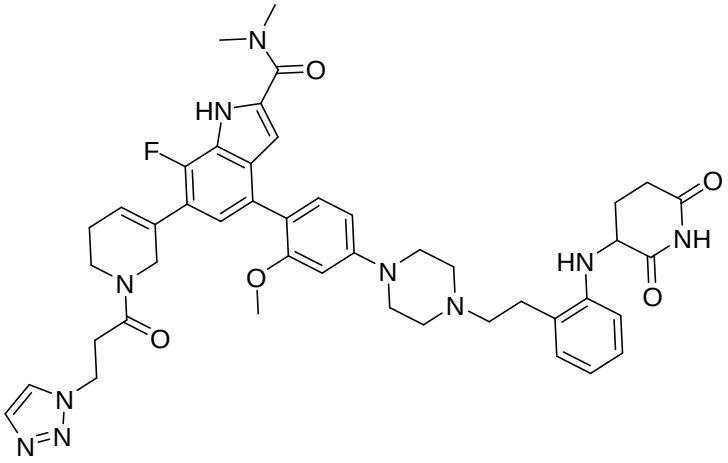
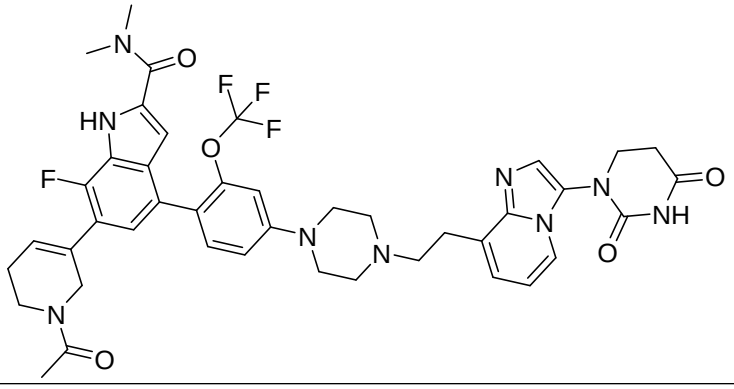
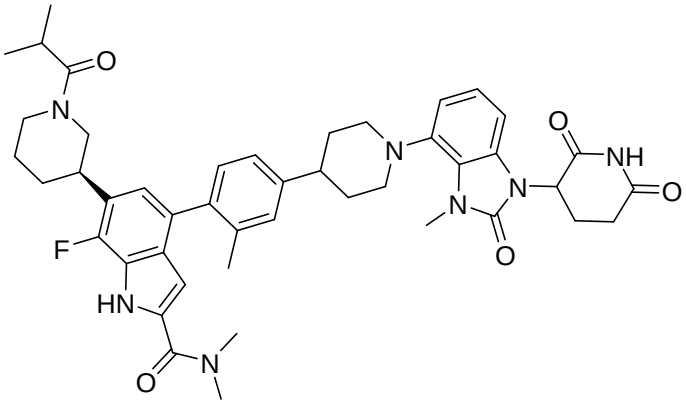
I-566	
I-567	
I-568	

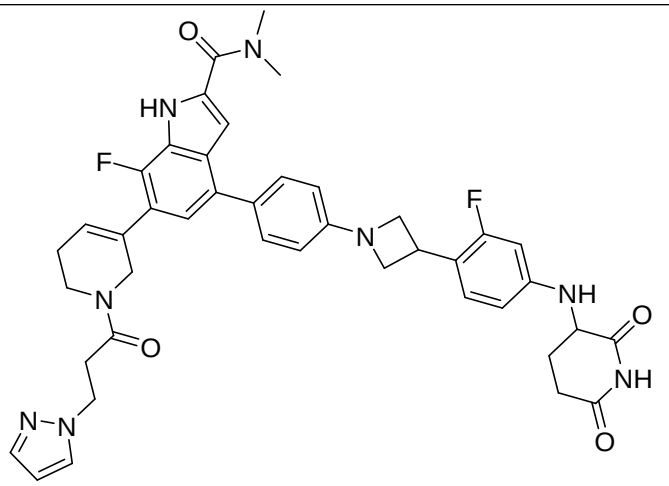
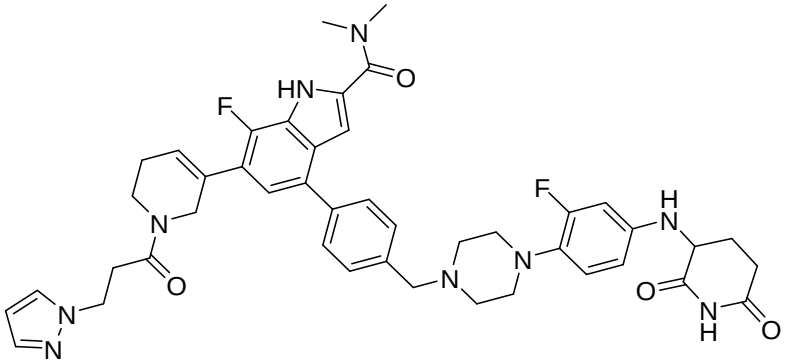
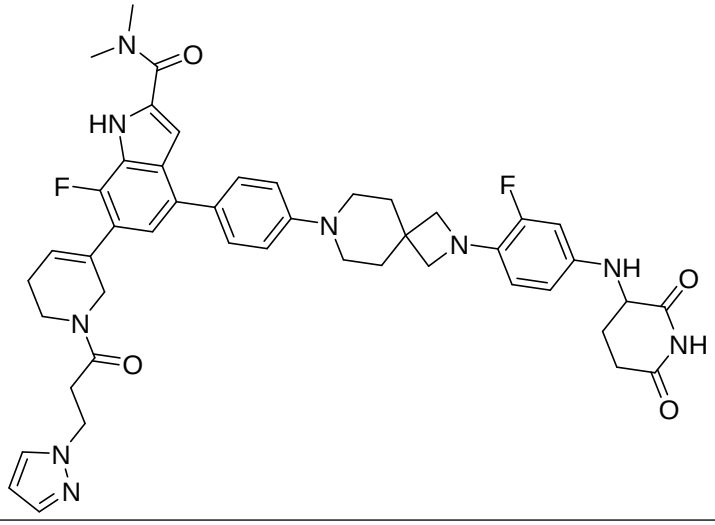
I-569	
I-570	
I-571	

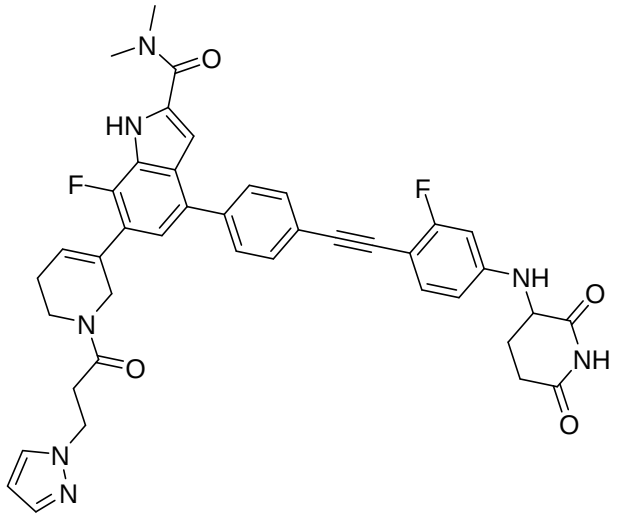
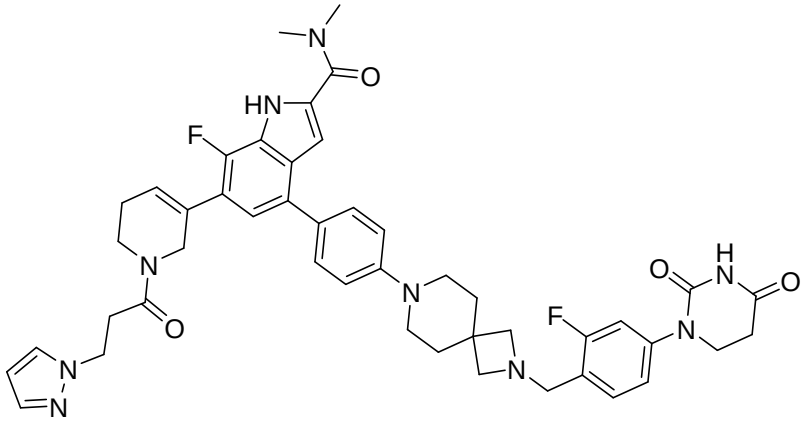
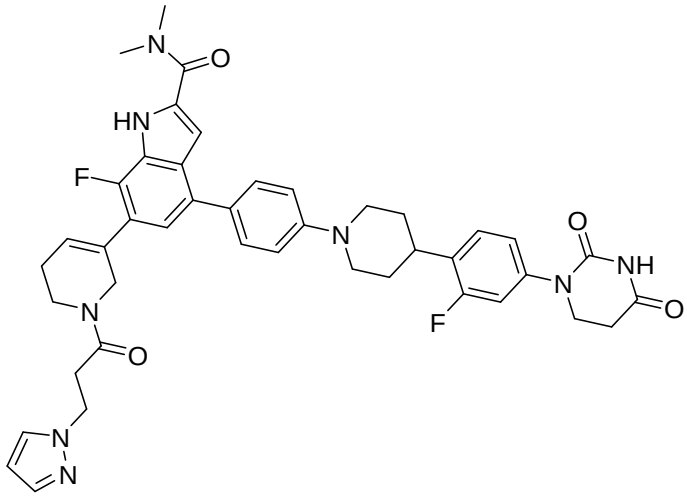
I-572	
I-573	
I-574	

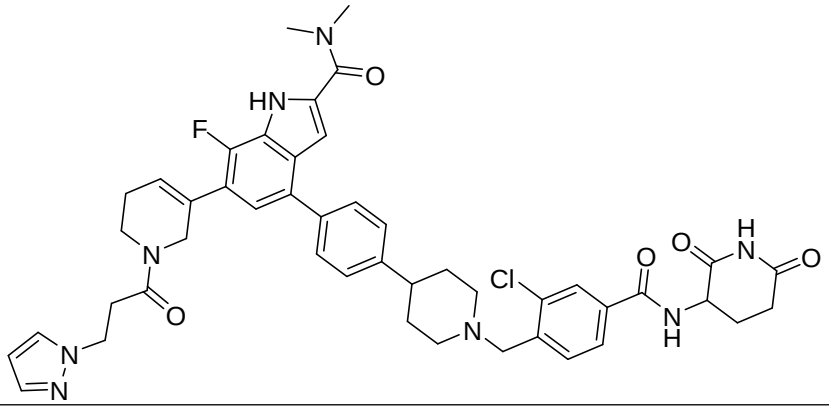
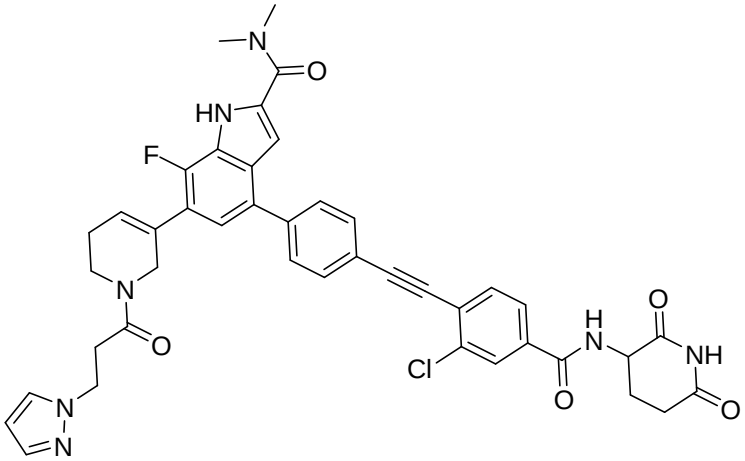
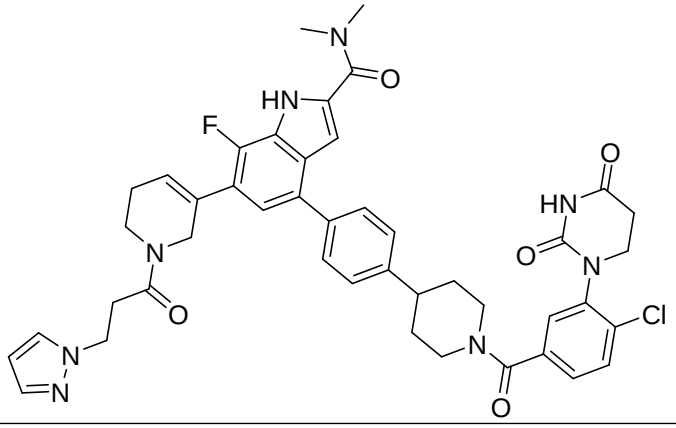
I-575	
I-576	
I-577	
I-578	

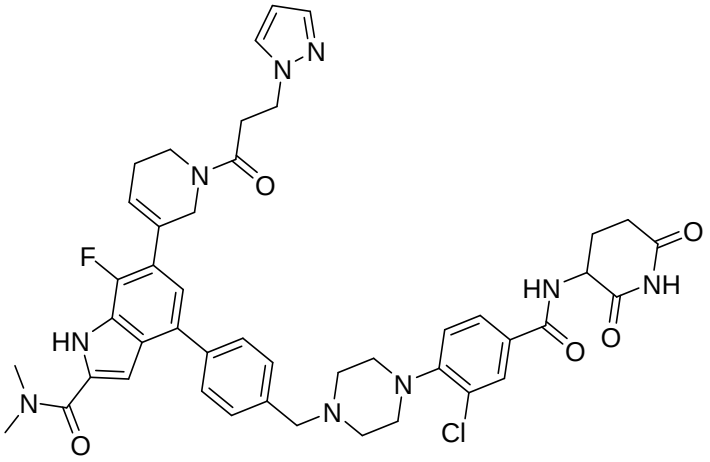
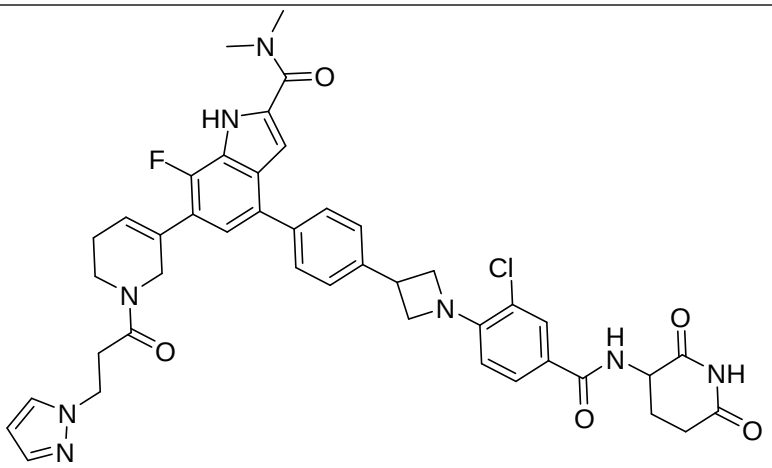
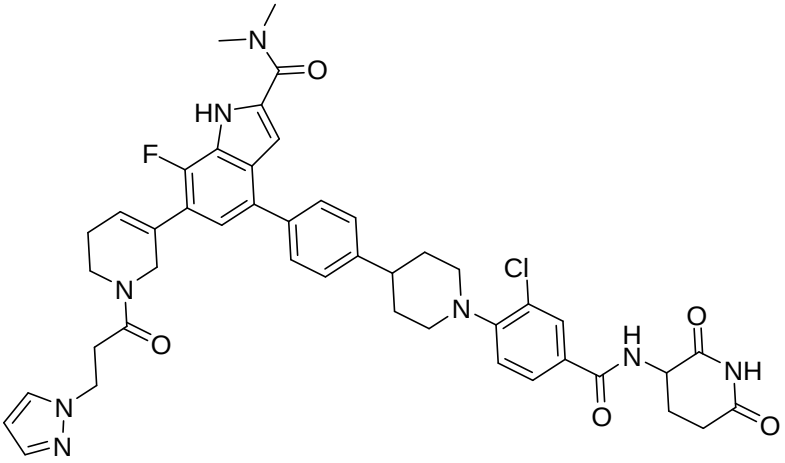
I-579	
I-580	
I-581	
I-582	

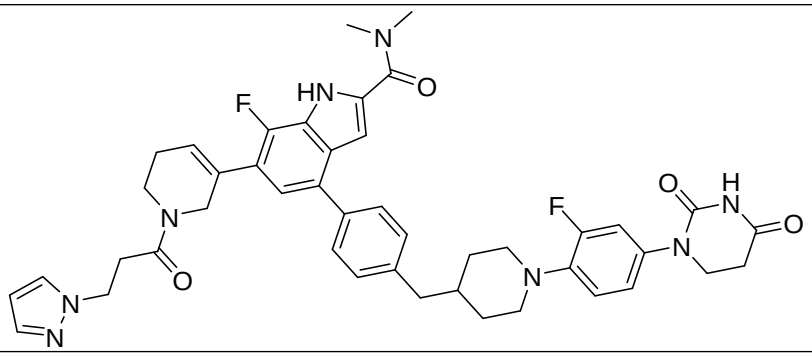
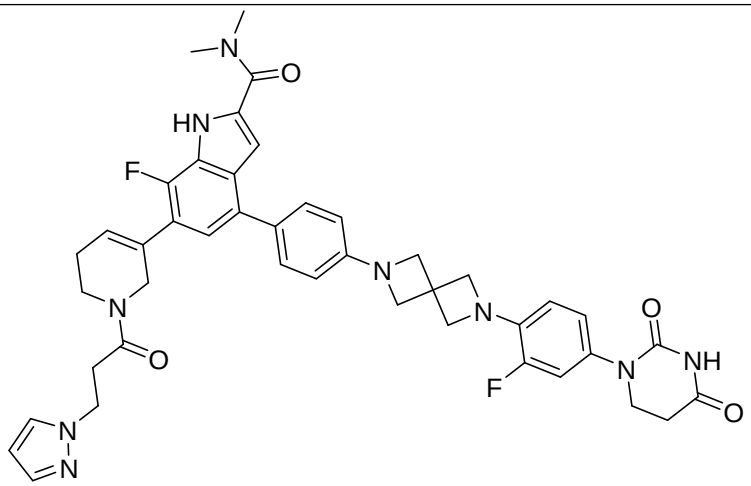
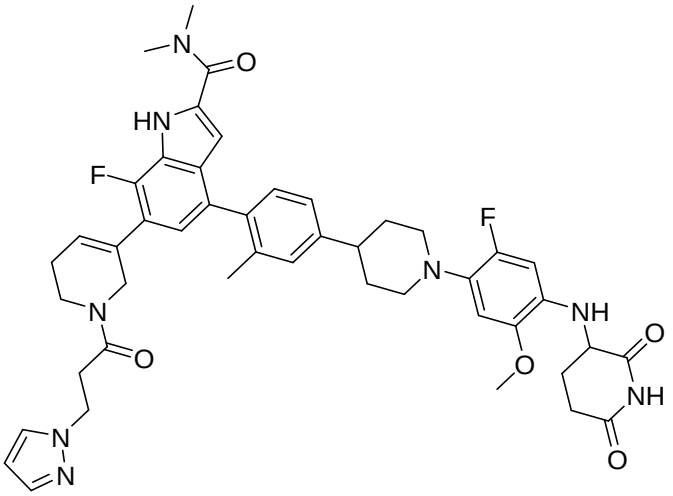
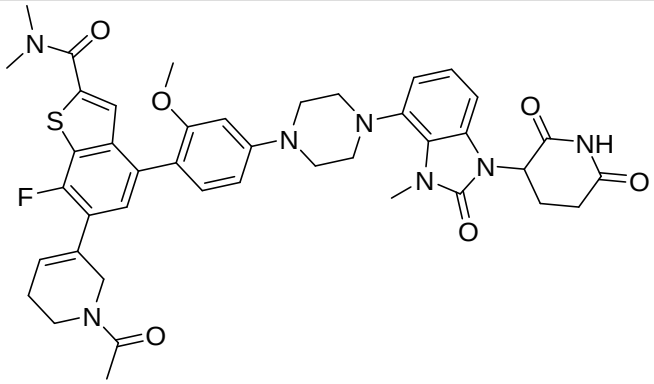
I-583	
I-584	
I-585	
I-586	

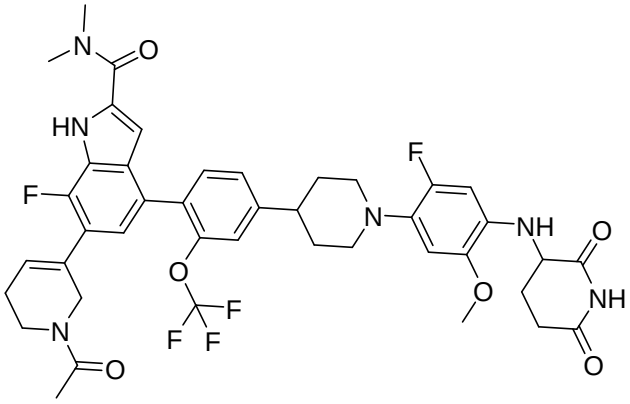
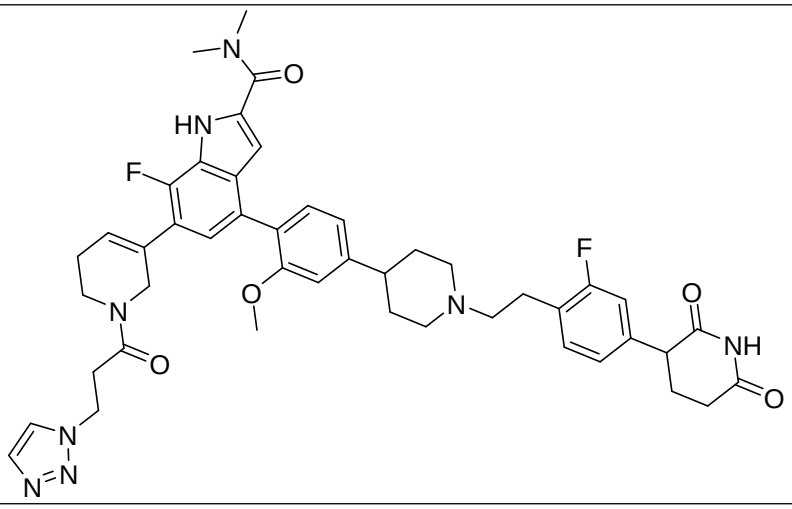
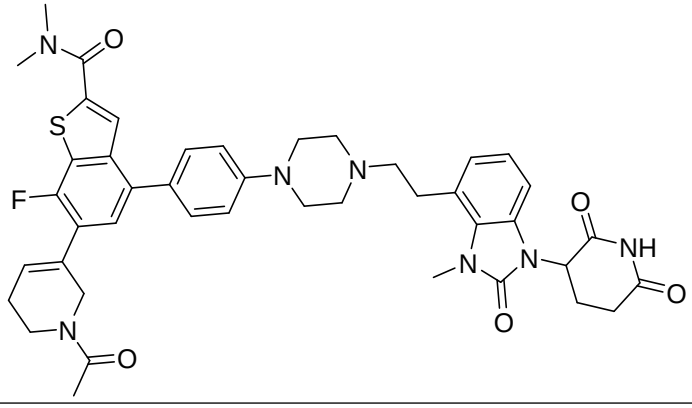
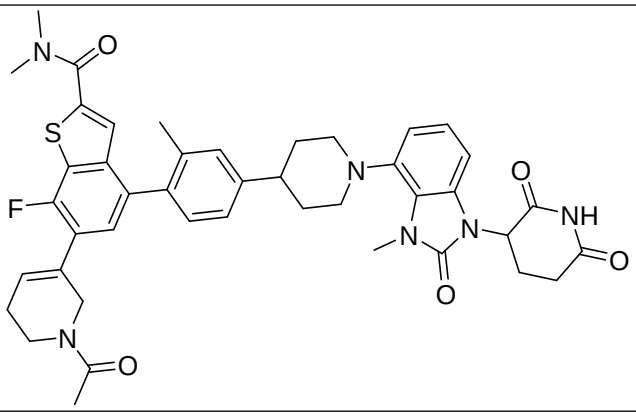
I-587	
I-588	
I-589	

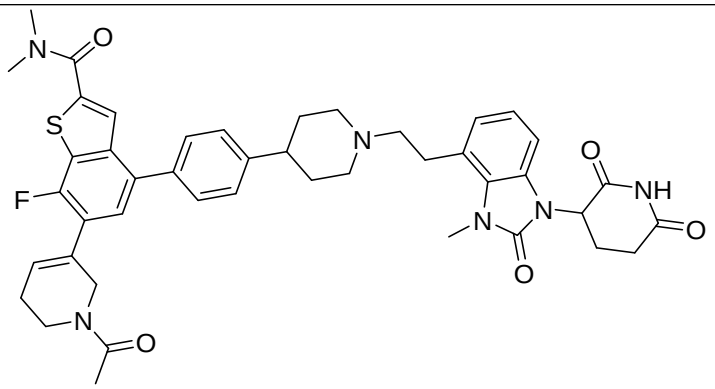
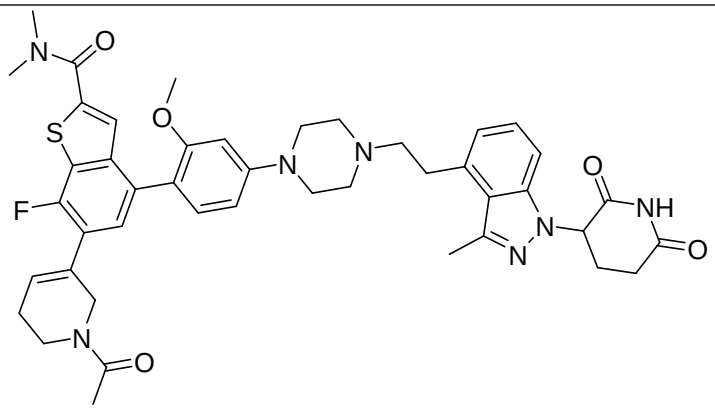
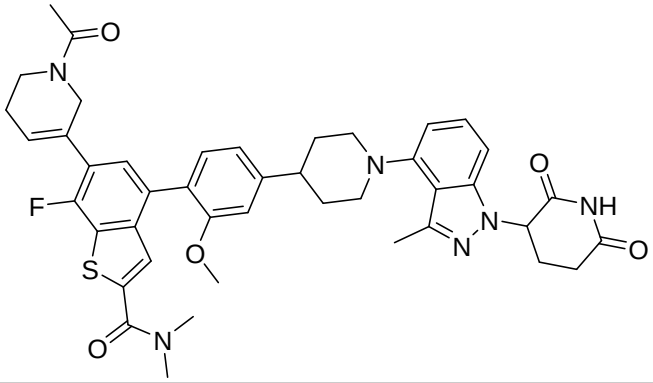
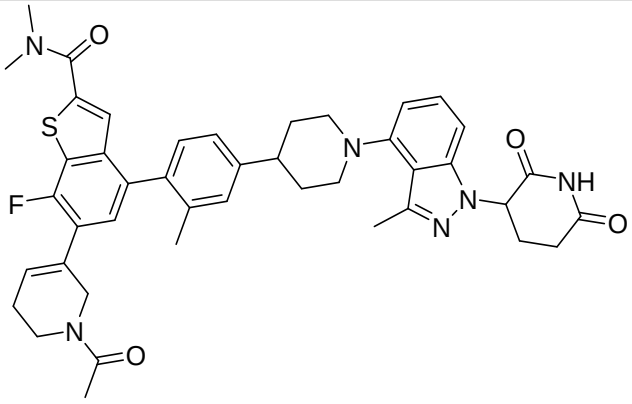
I-590	
I-591	
I-592	

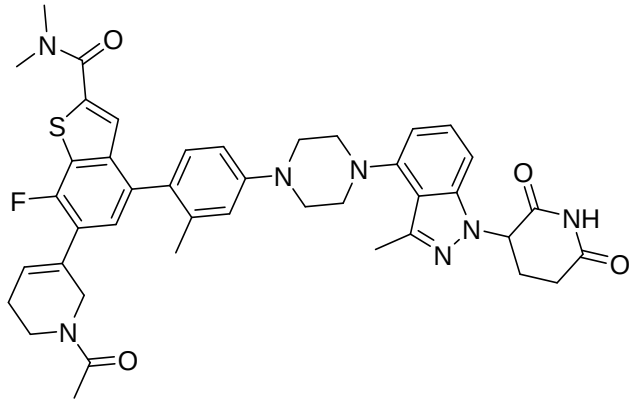
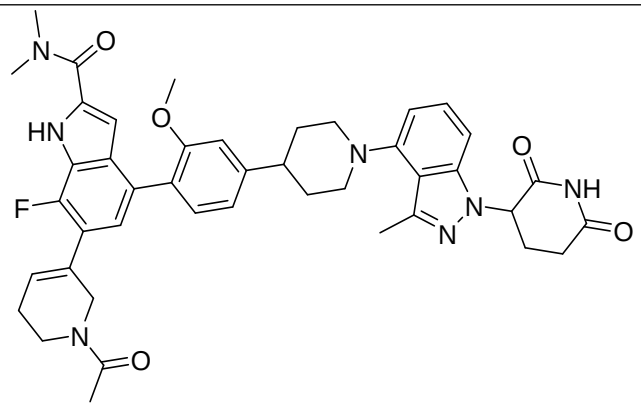
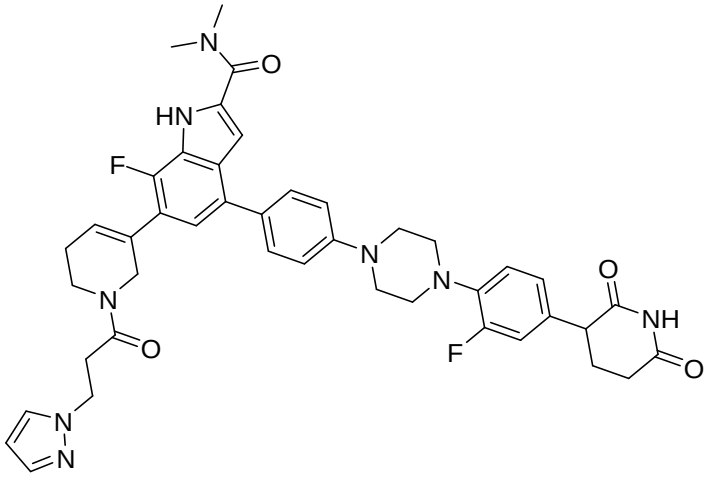
I-593	
I-594	
I-595	

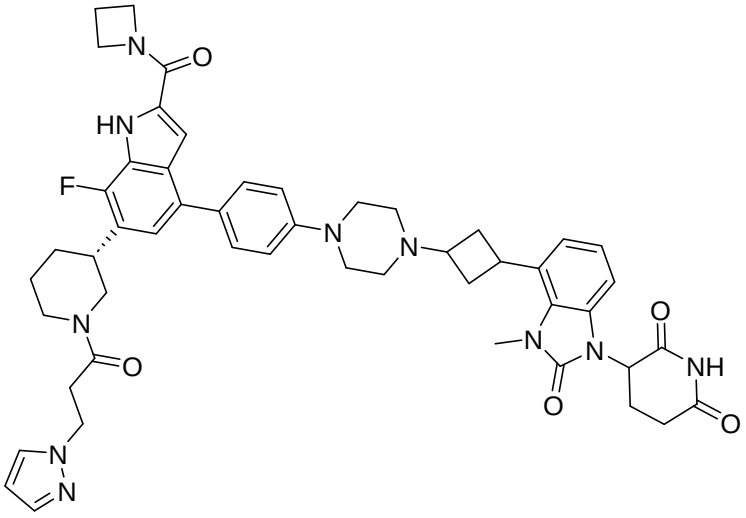
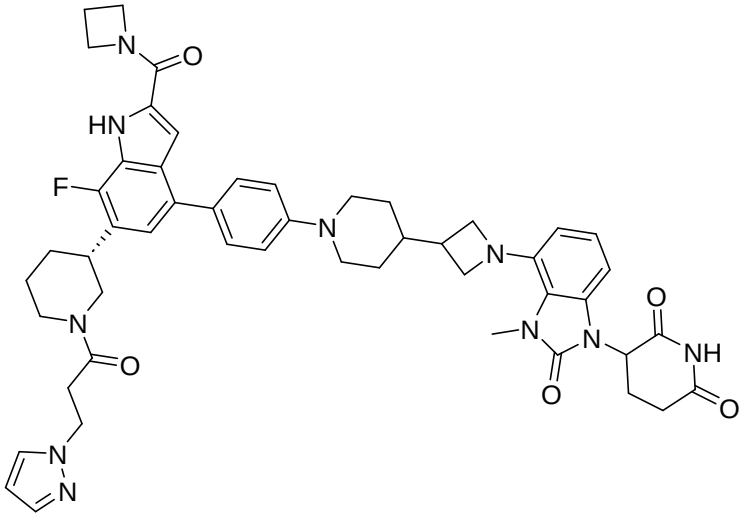
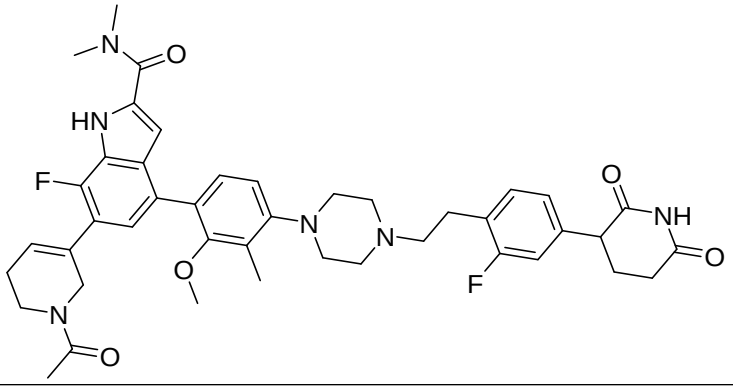
I-596	
I-597	
I-598	

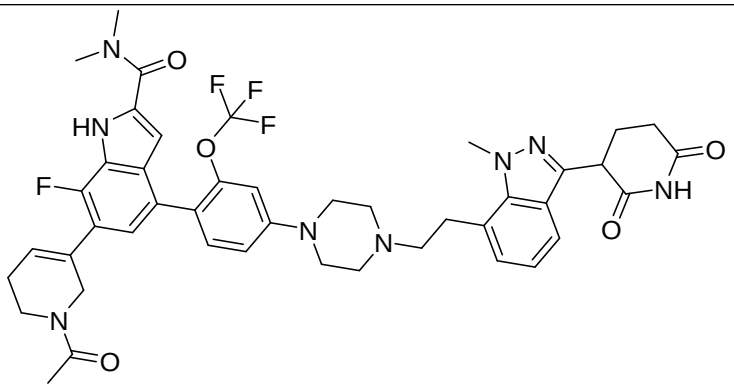
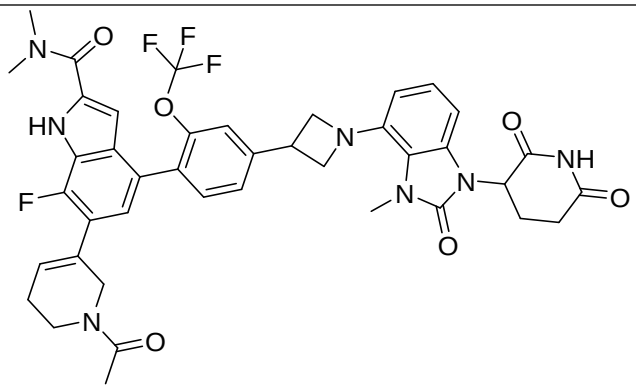
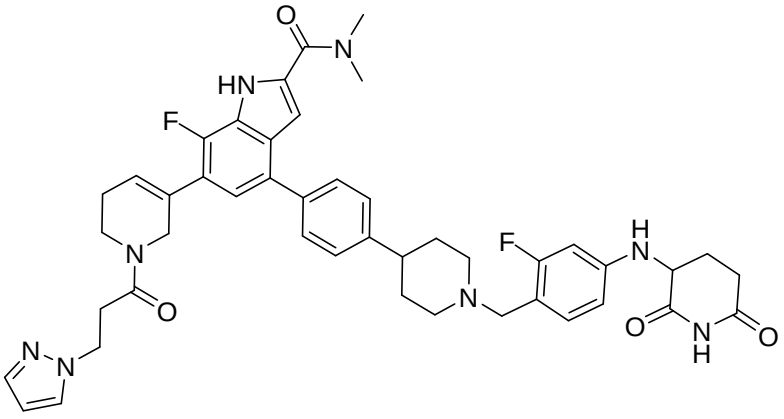
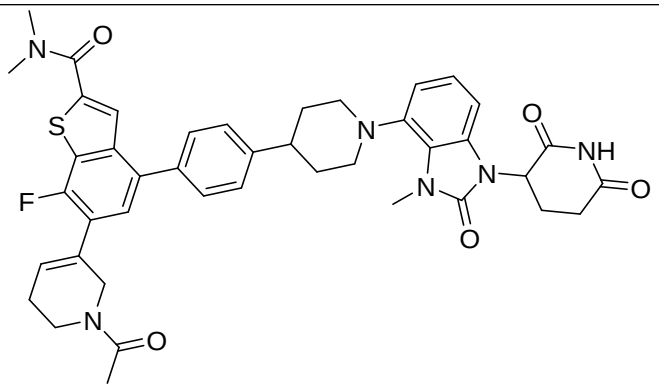
I-599	
I-600	
I-601	
I-602	

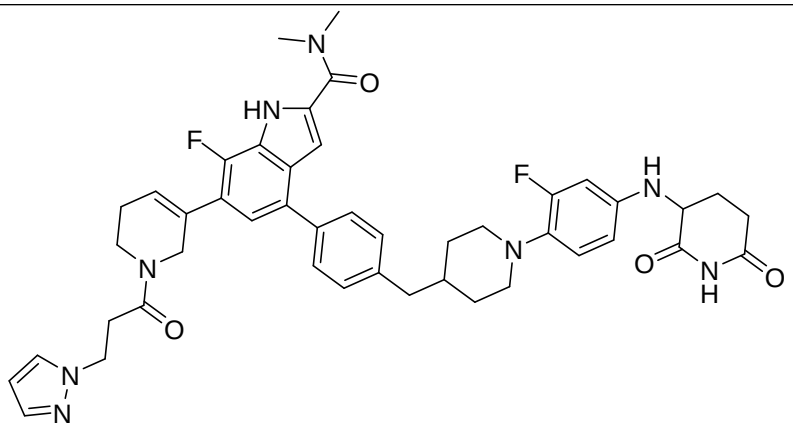
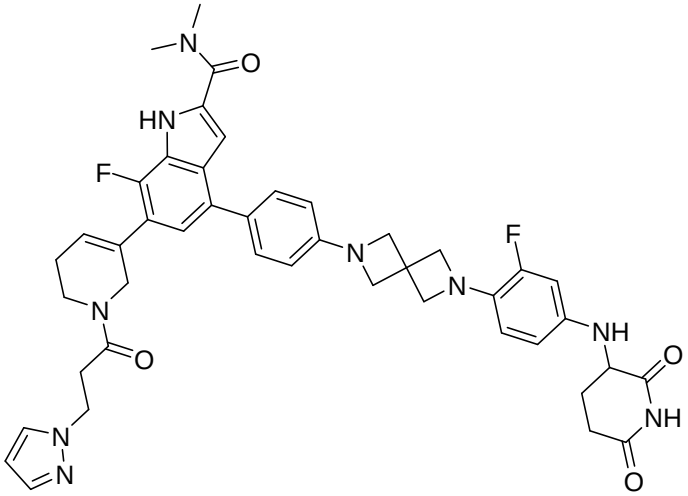
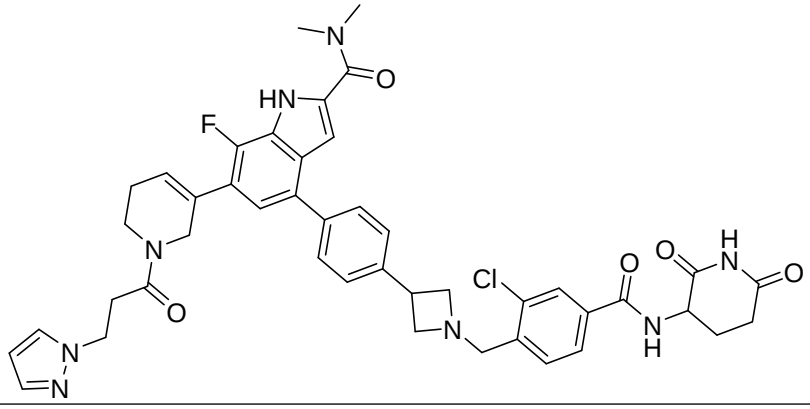
I-603	
I-604	
I-605	
I-606	

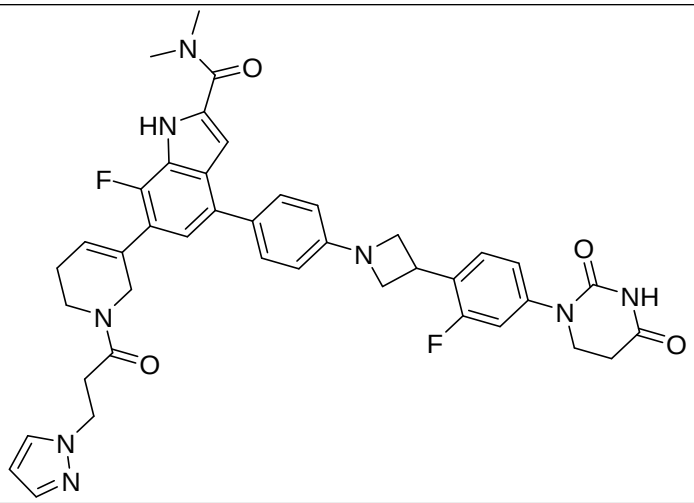
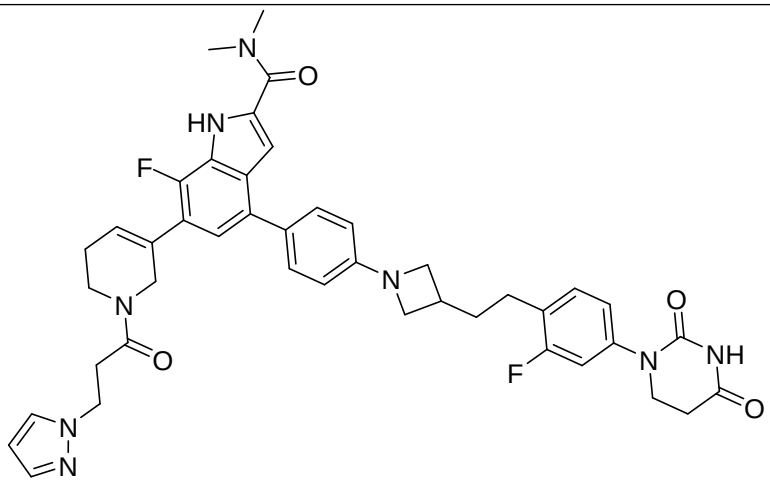
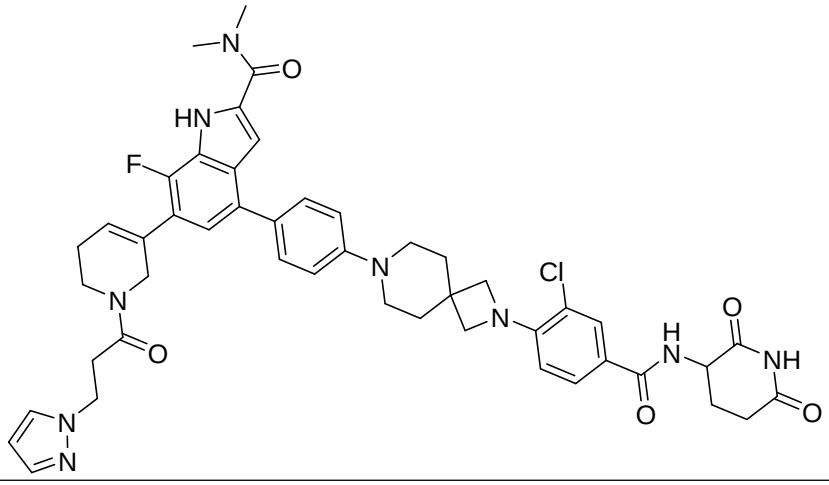
I-607	
I-608	
I-609	
I-610	

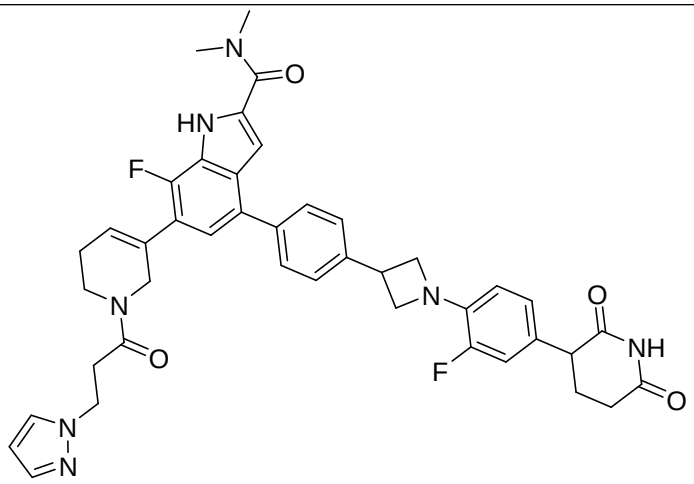
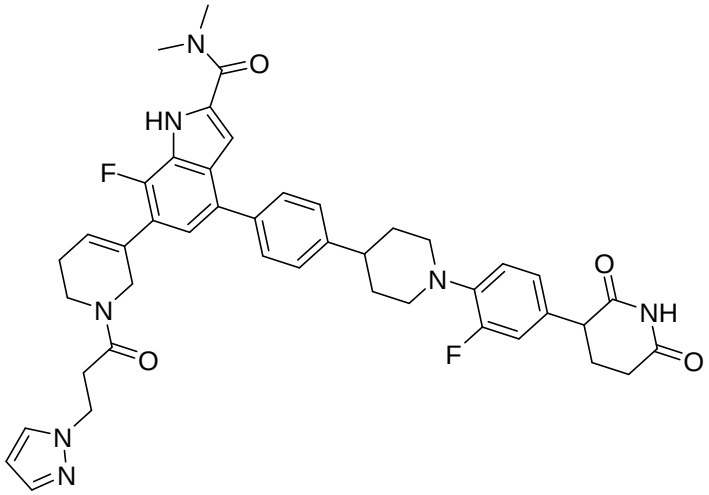
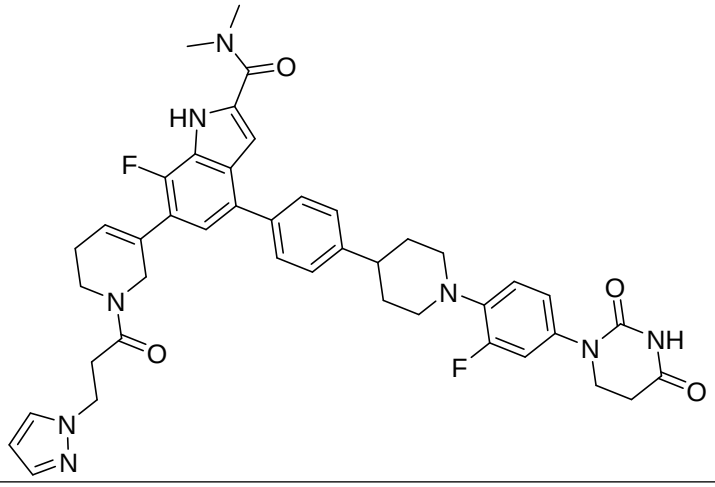
I-611	
I-612	
I-613	

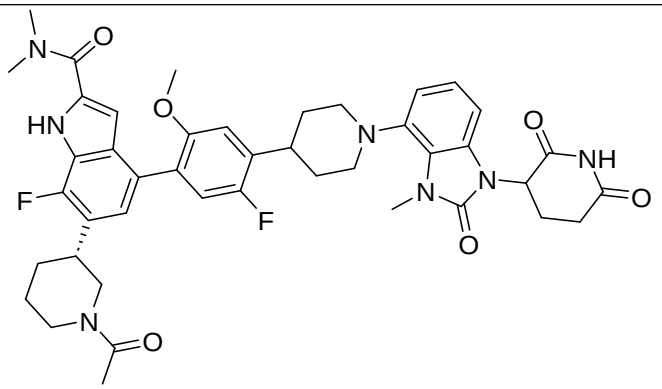
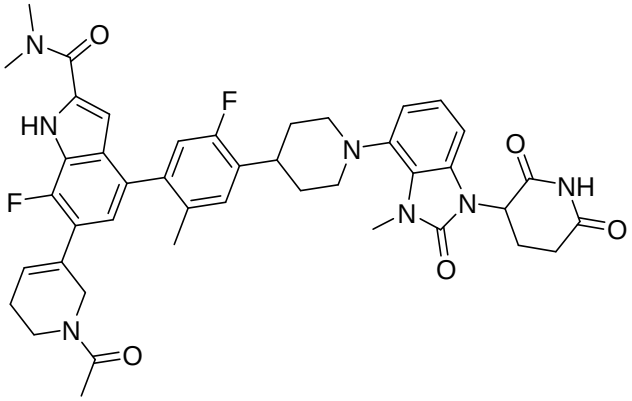
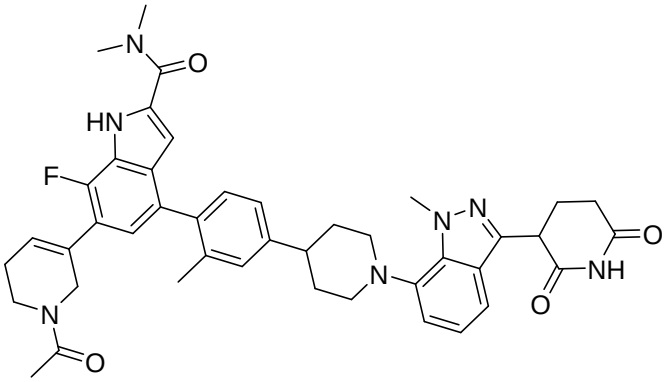
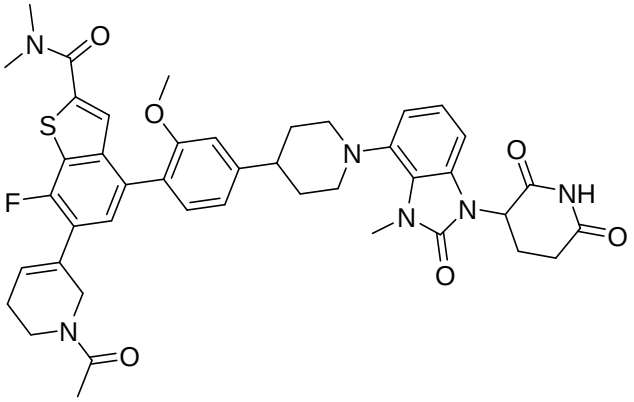
I-614	
I-615	
I-616	

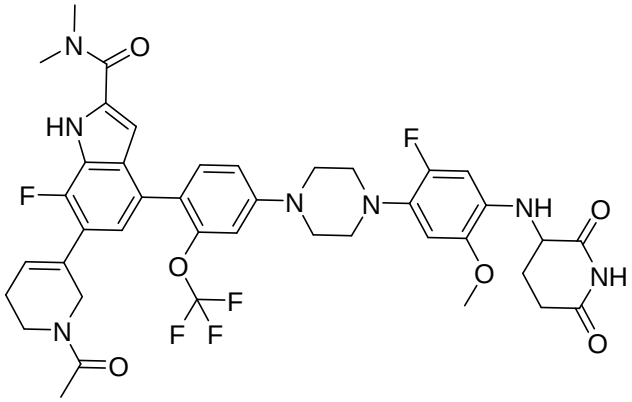
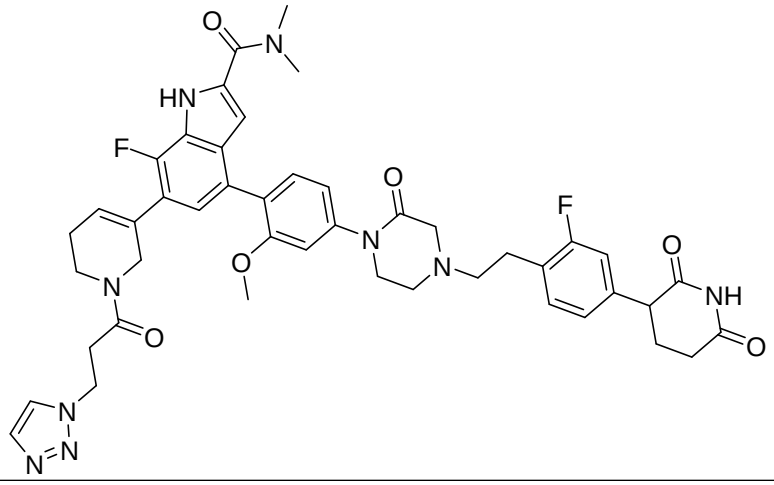
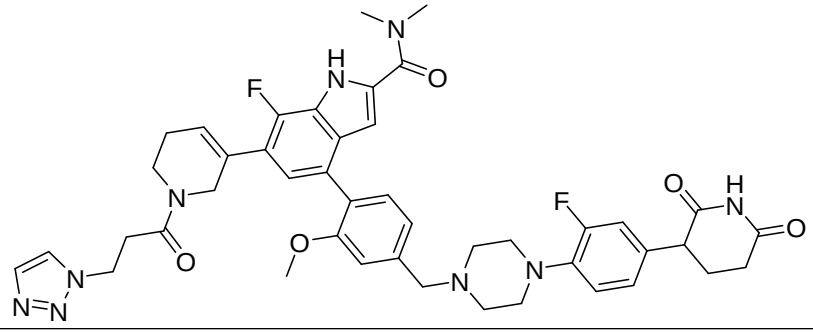
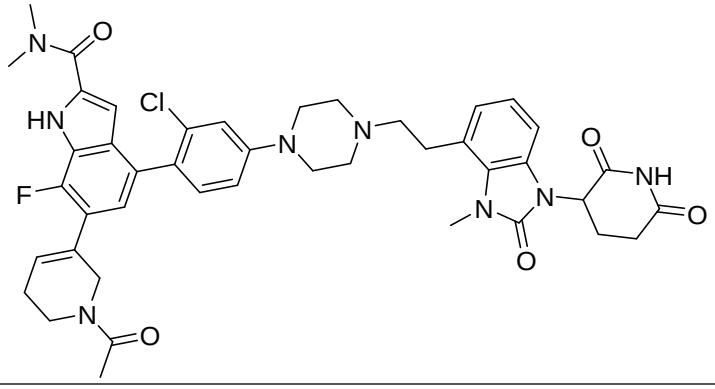
I-617	
I-618	
I-619	
I-620	

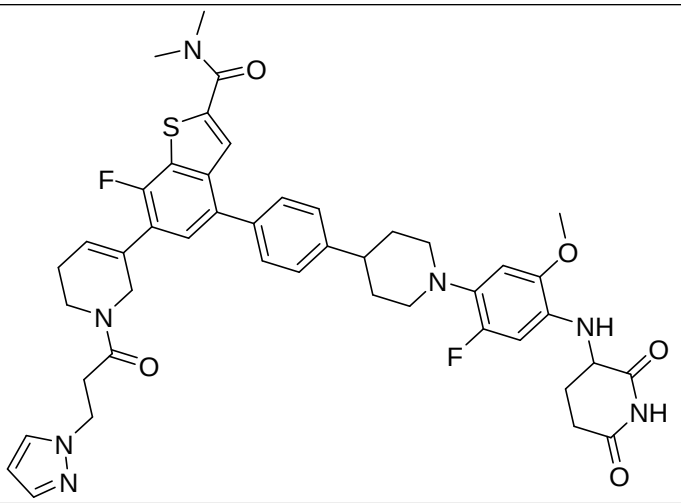
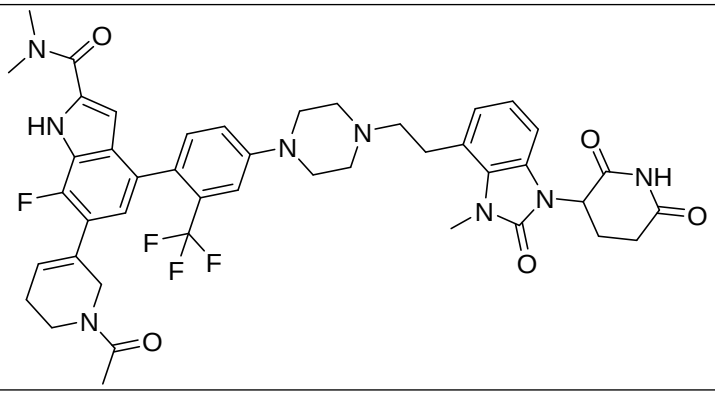
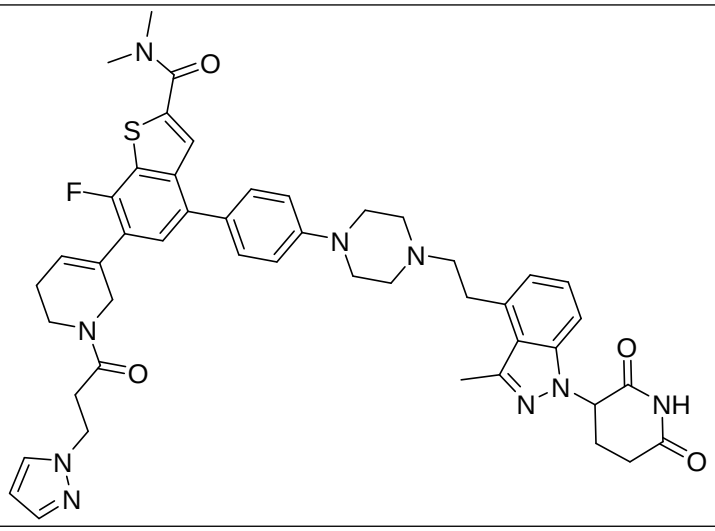
I-621	
I-622	
I-623	

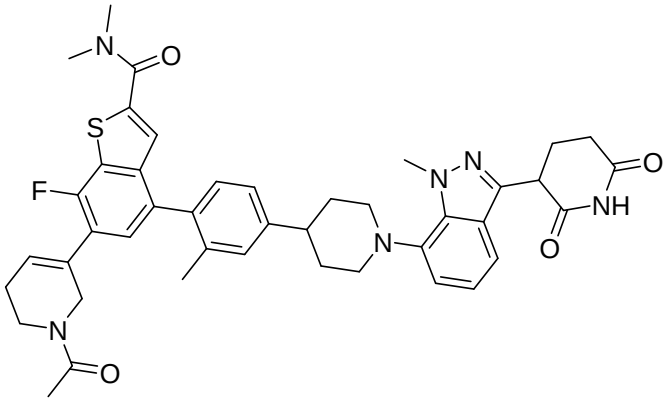
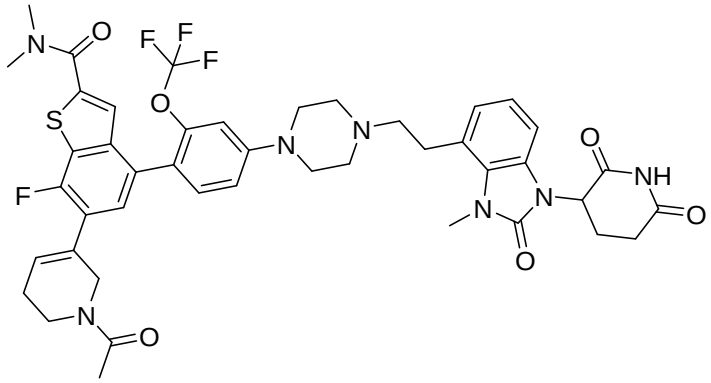
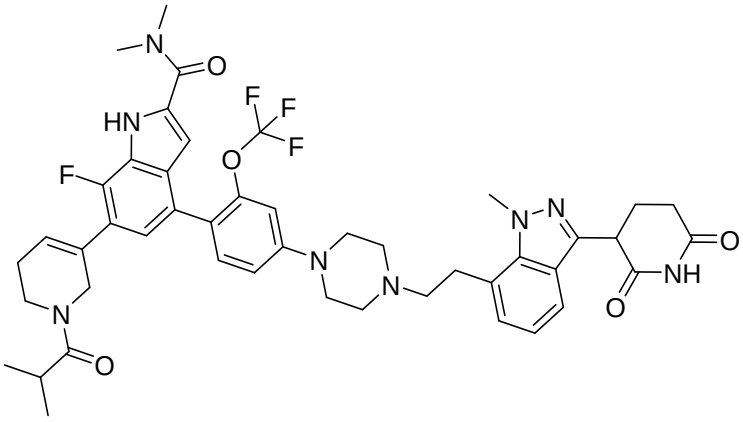
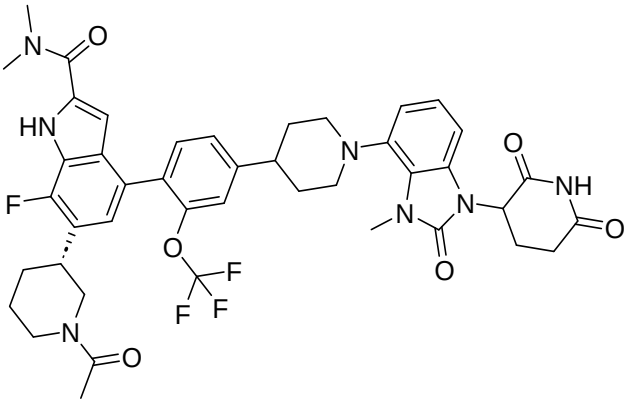
I-624	
I-625	
I-626	

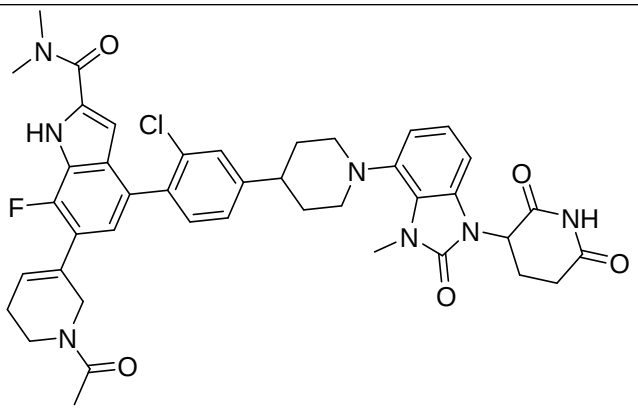
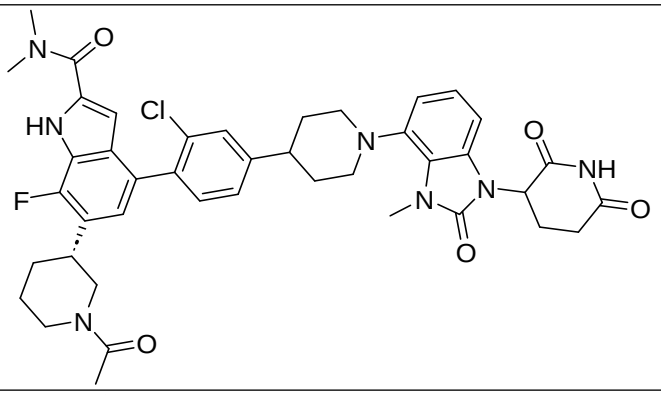
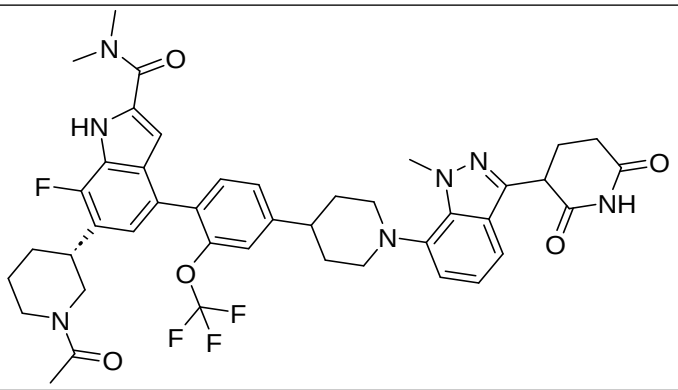
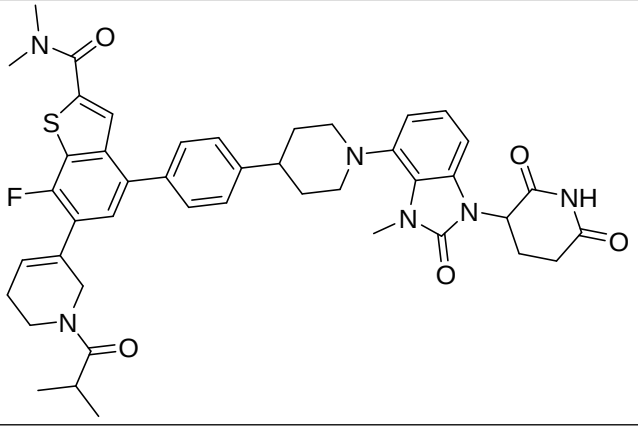
I-627	
I-628	
I-629	

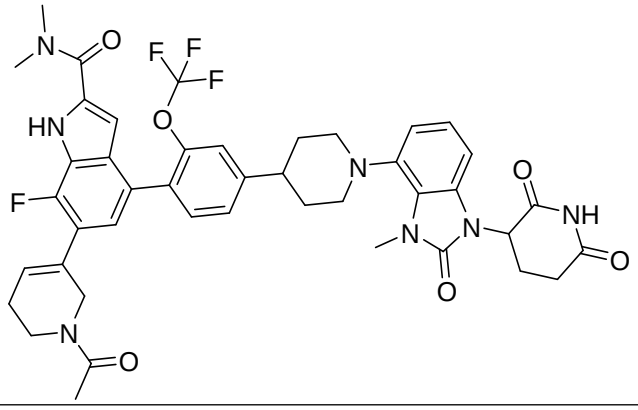
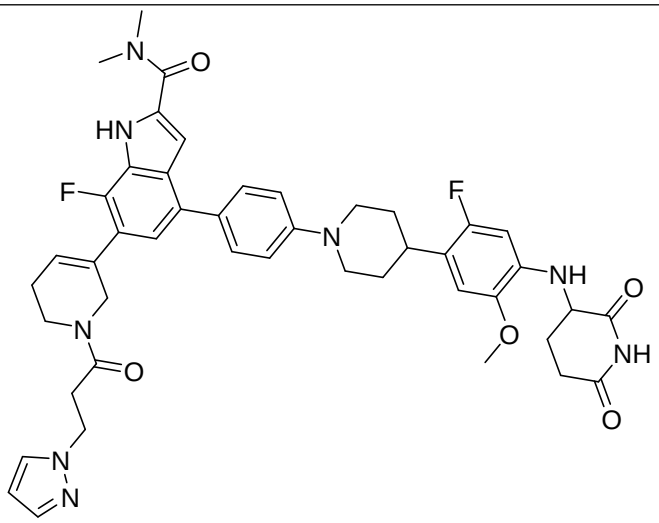
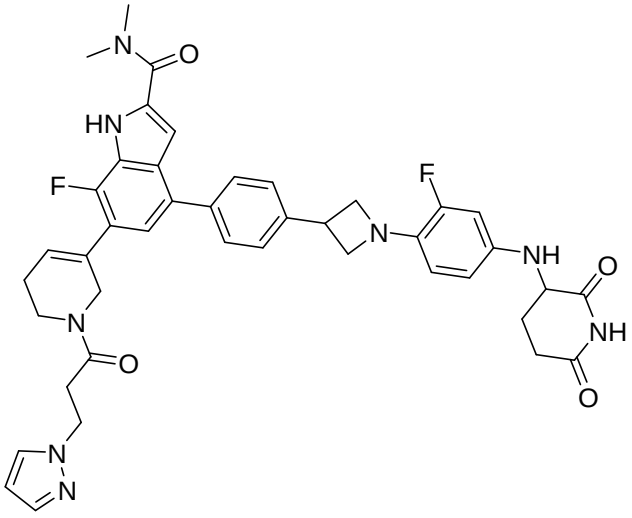
I-630	
I-631	
I-632	
I-633	

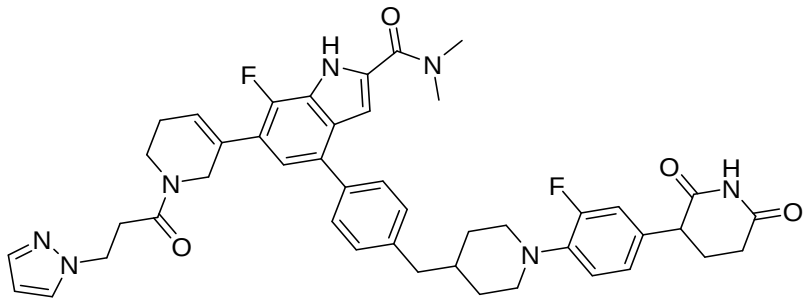
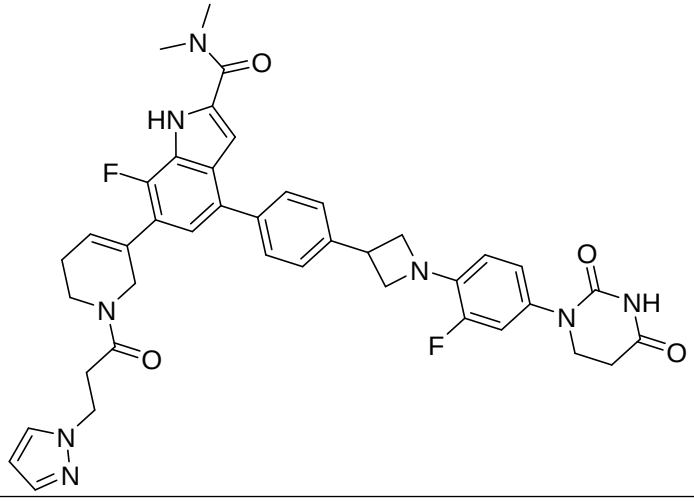
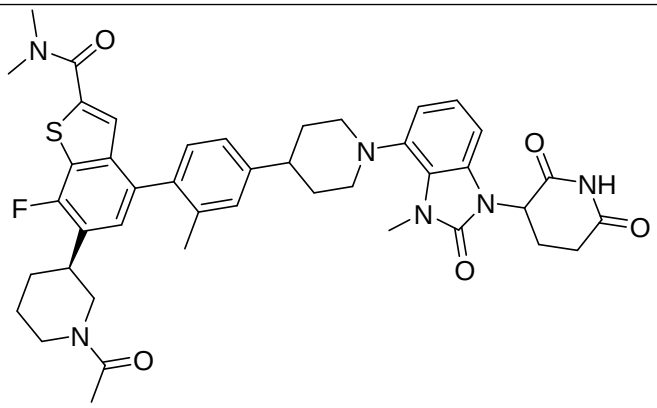
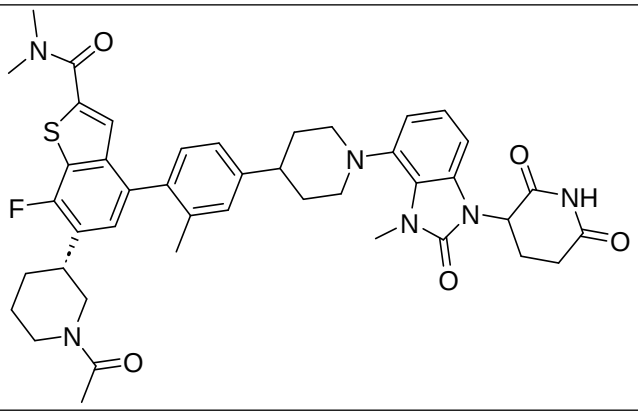
I-634	
I-635	
I-636	
I-637	

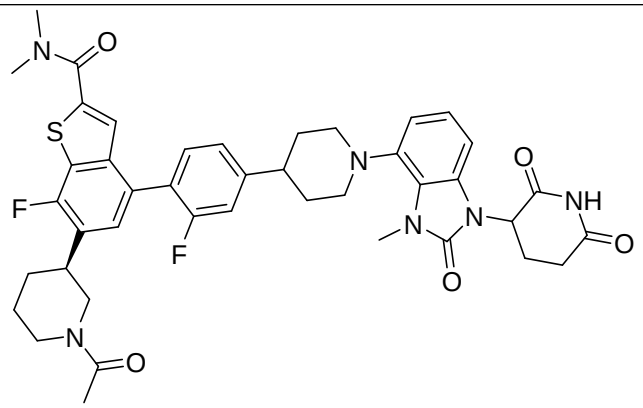
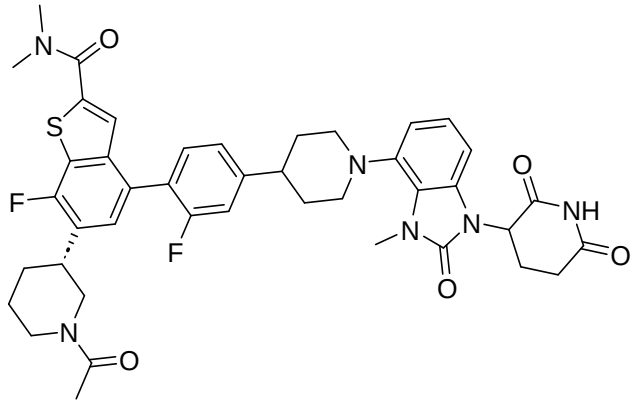
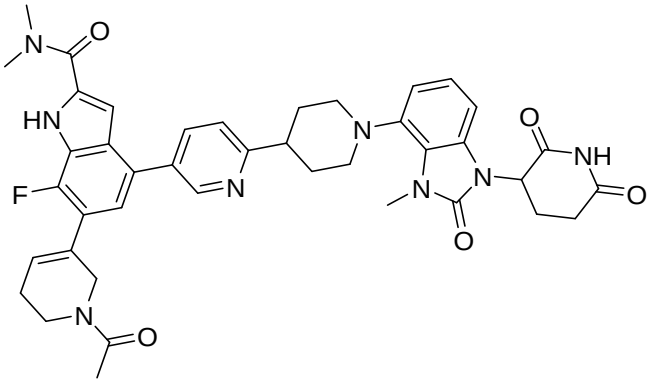
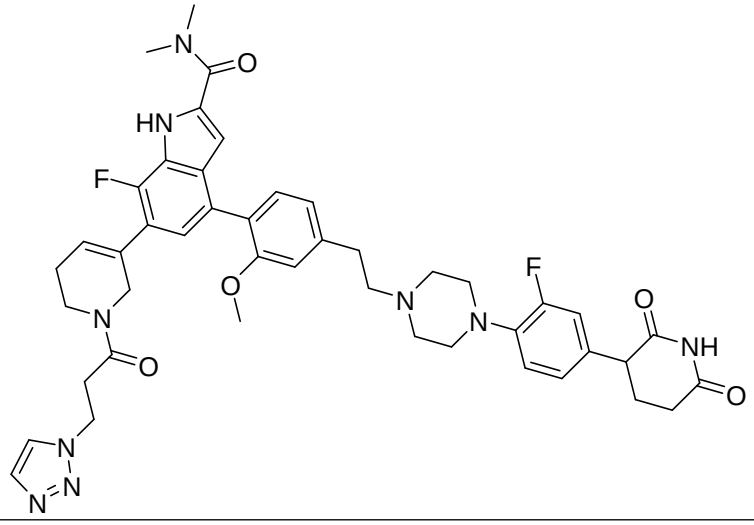
I-638	
I-639	
I-640	

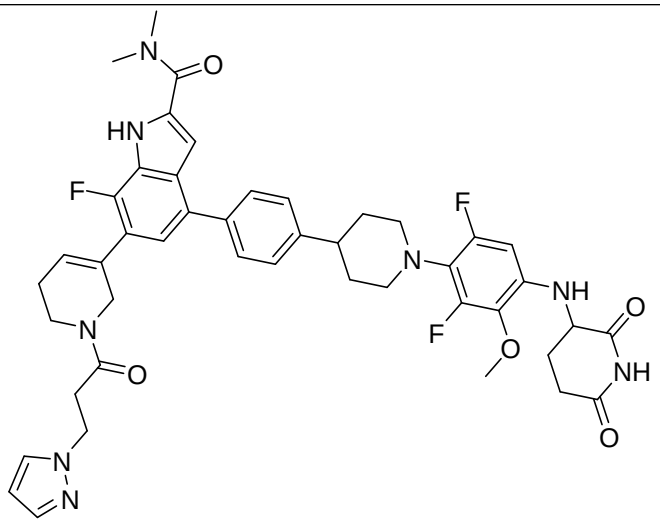
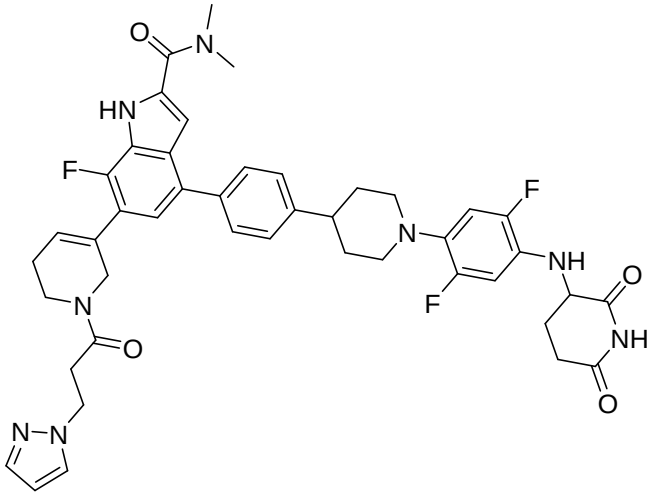
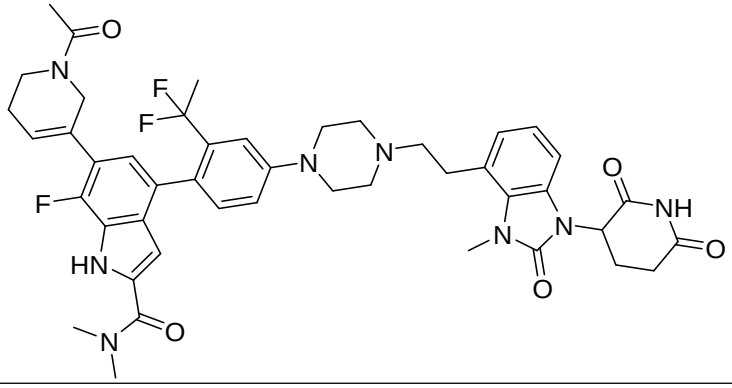
I-641	
I-642	
I-643	
I-644	

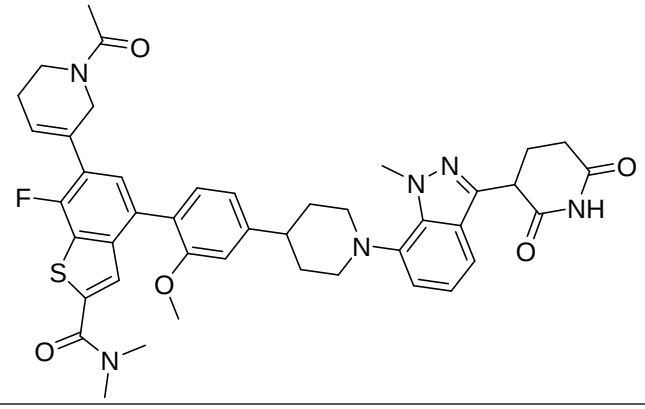
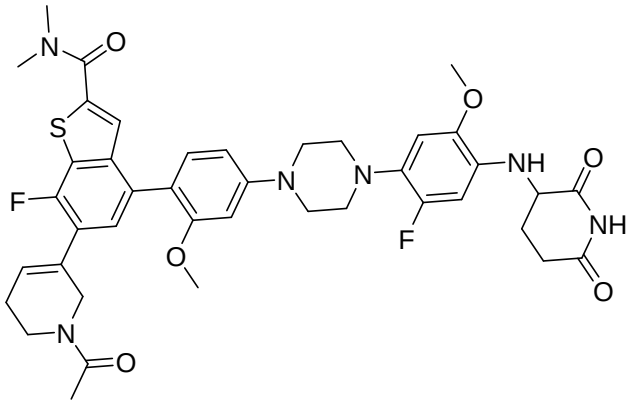
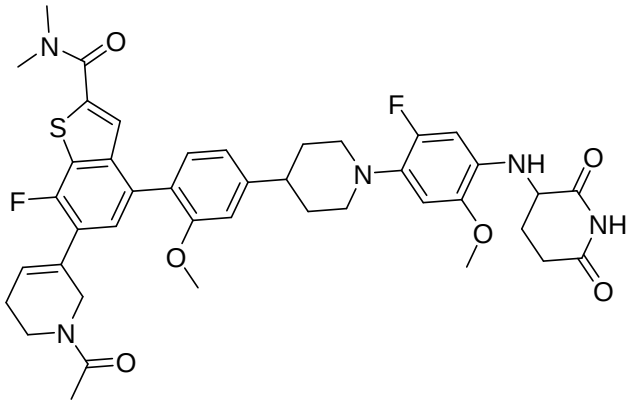
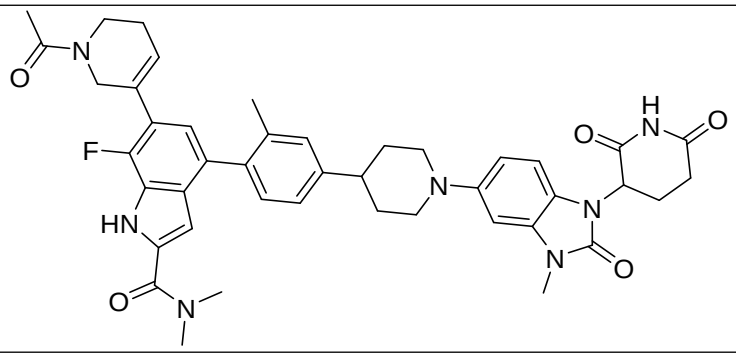
I-645	
I-646	
I-647	
I-648	

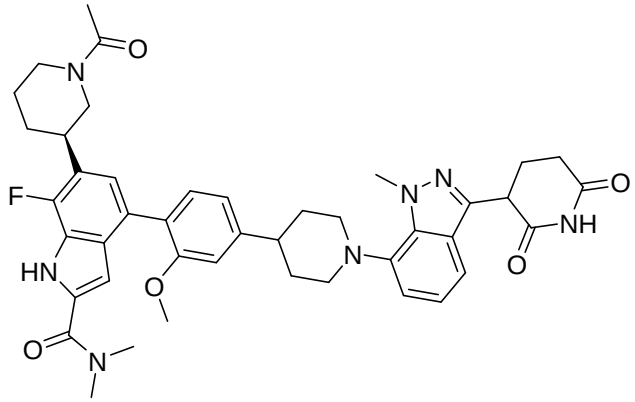
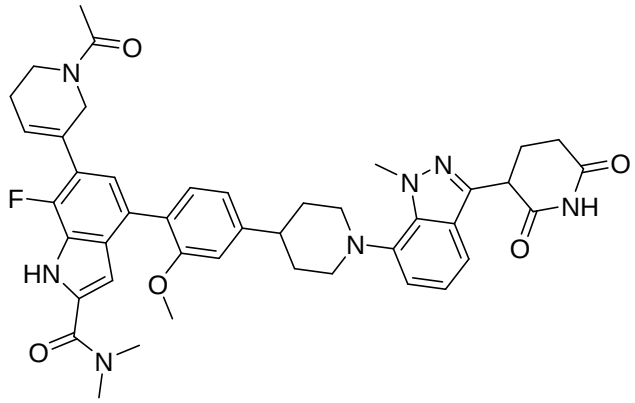
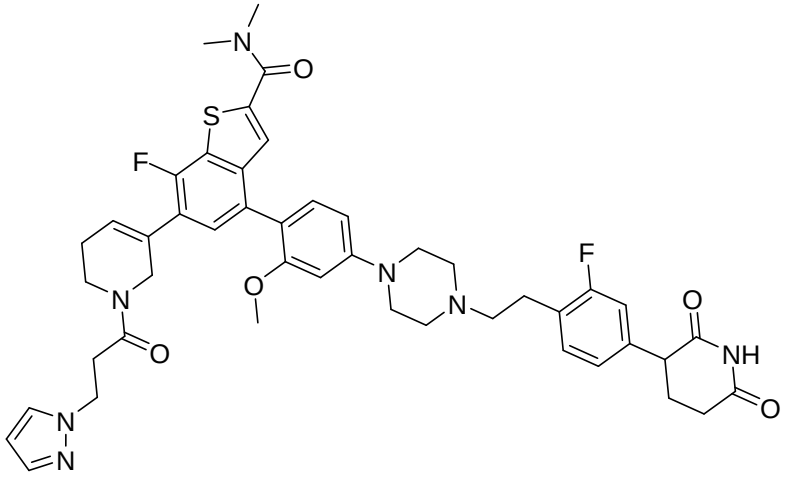
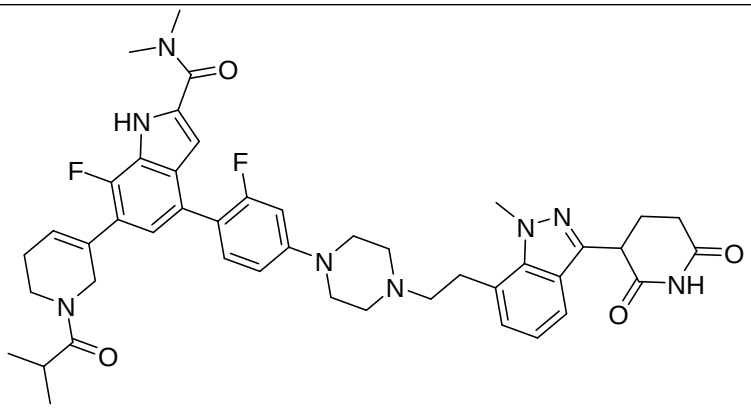
I-649	
I-650	
I-651	

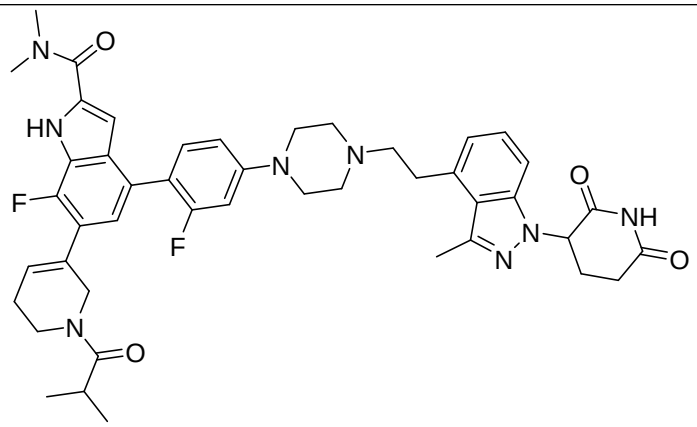
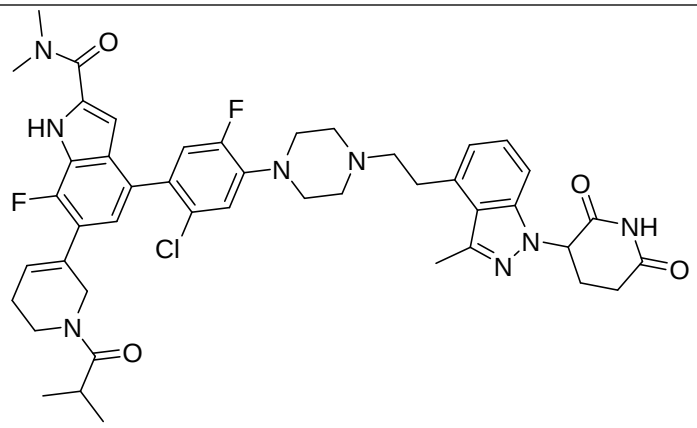
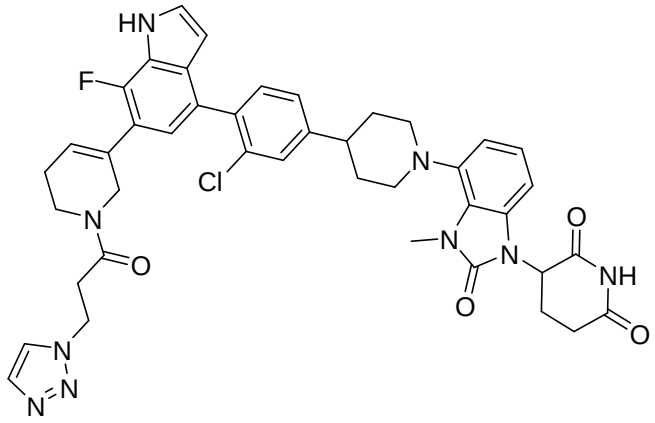
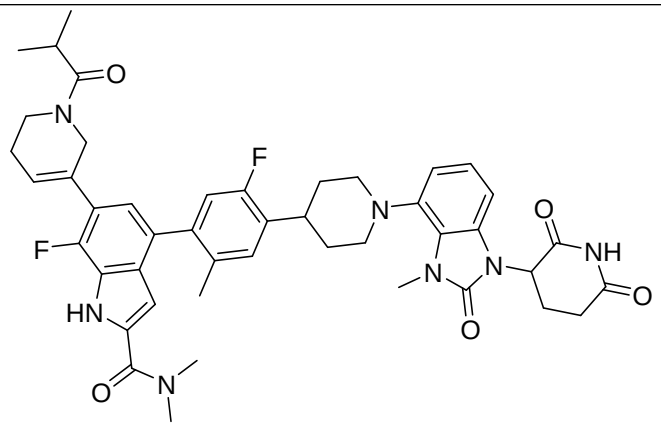
I-652	
I-653	
I-654	
I-655	

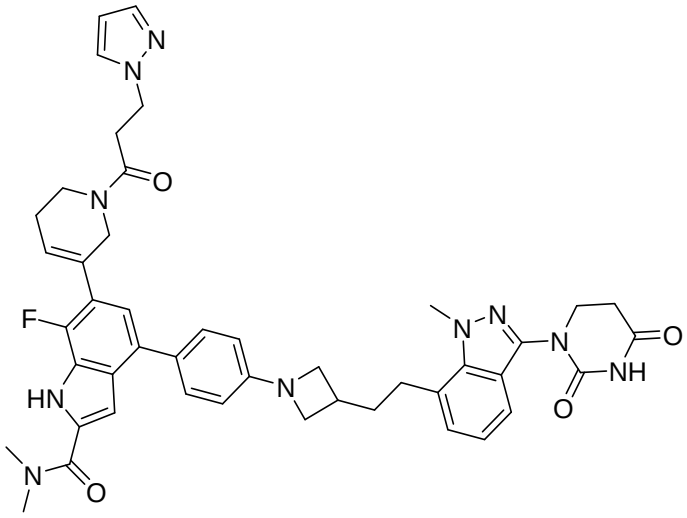
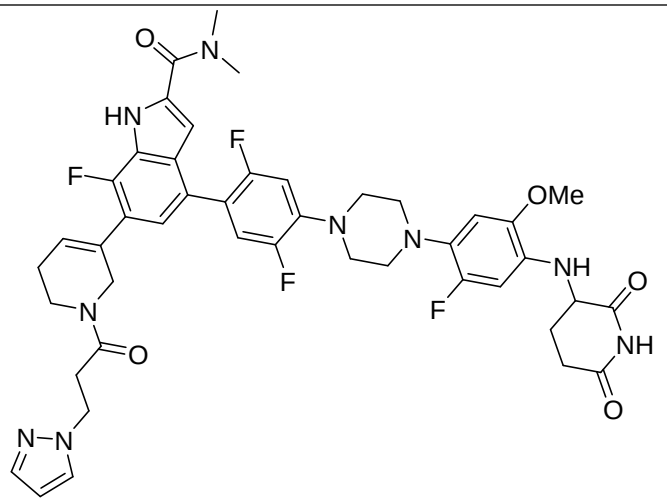
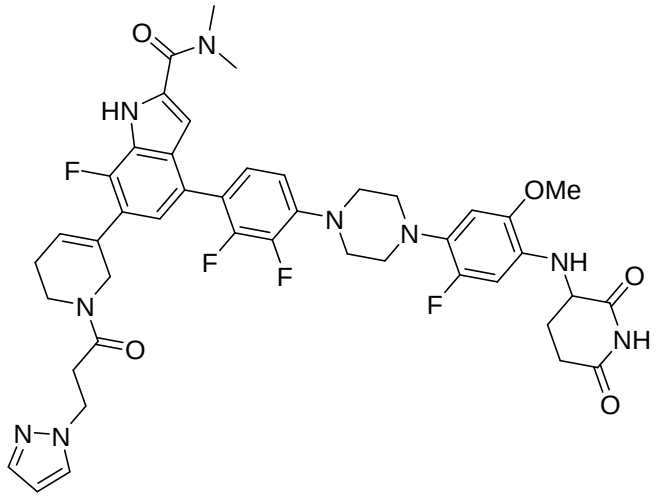
I-656	
I-657	
I-658	
I-659	

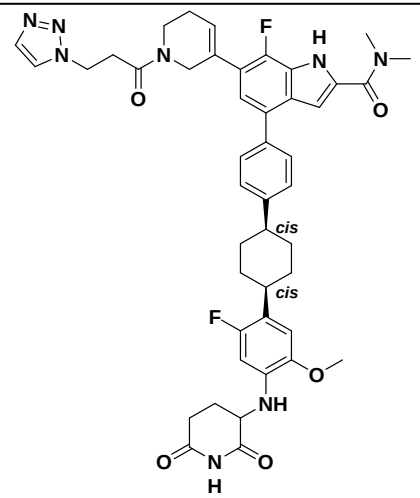
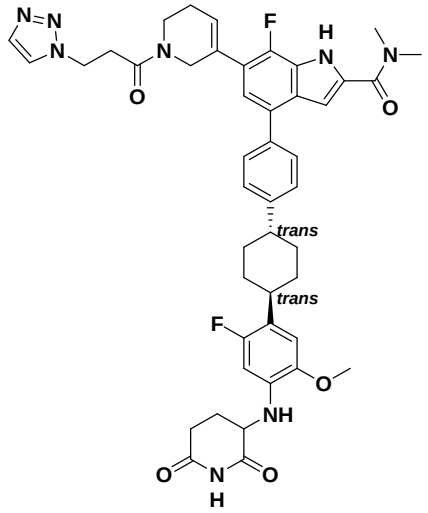
I-660	
I-661	
I-662	

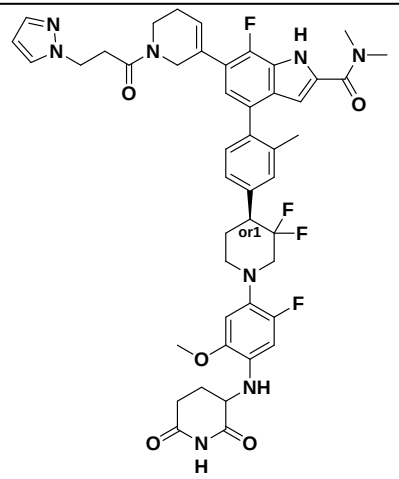
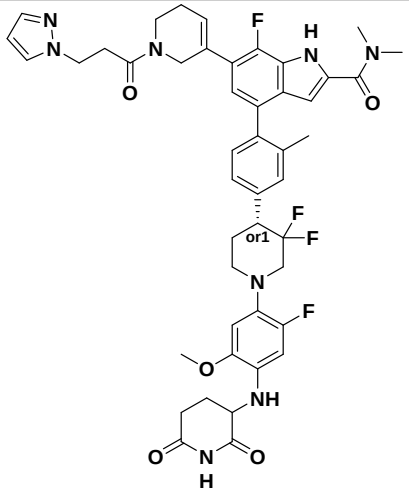
I-663	
I-664	
I-665	
I-666	

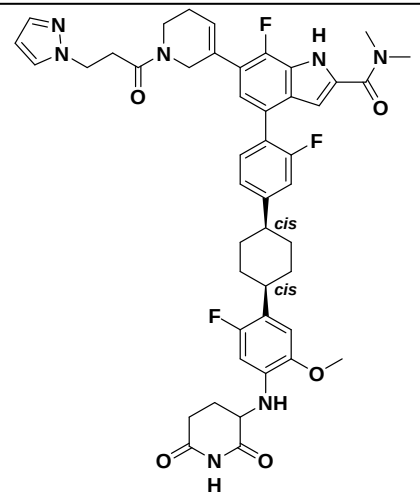
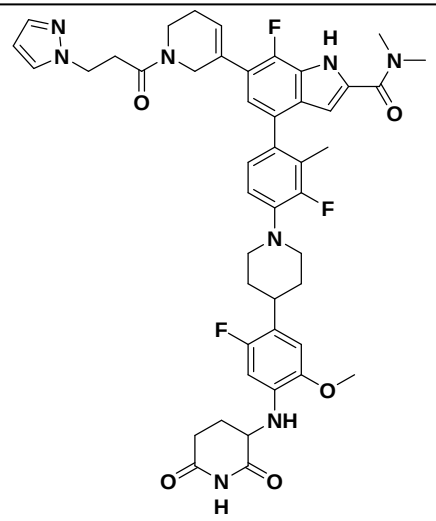
I-667	
I-668	
I-669	
I-670	

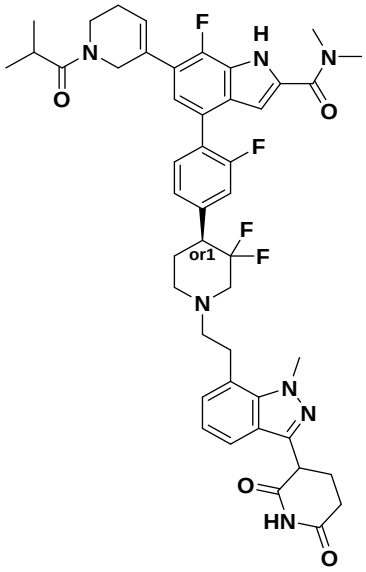
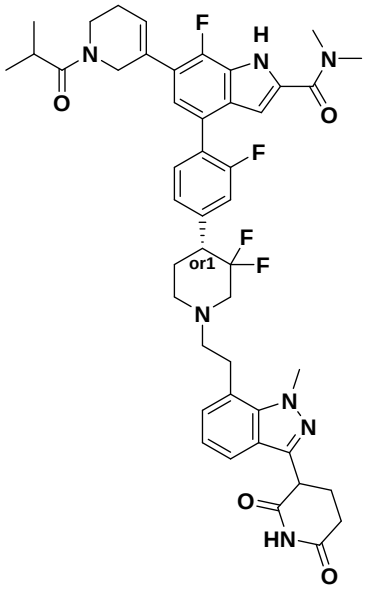
I-671	
I-672	
I-673	
I-674	

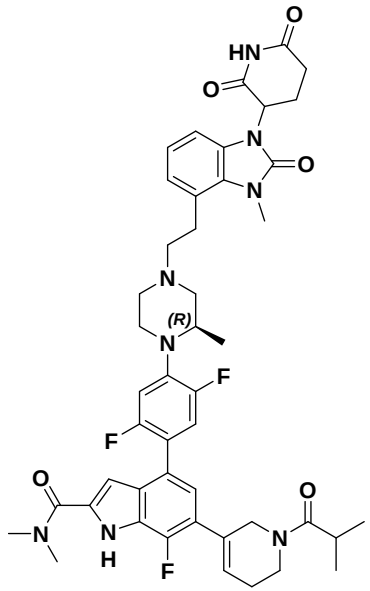
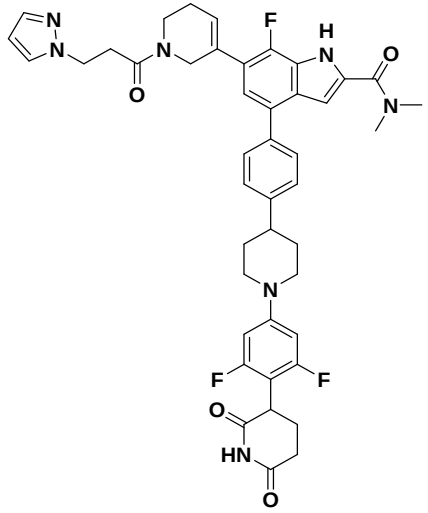
I-675	
I-676	
I-677	

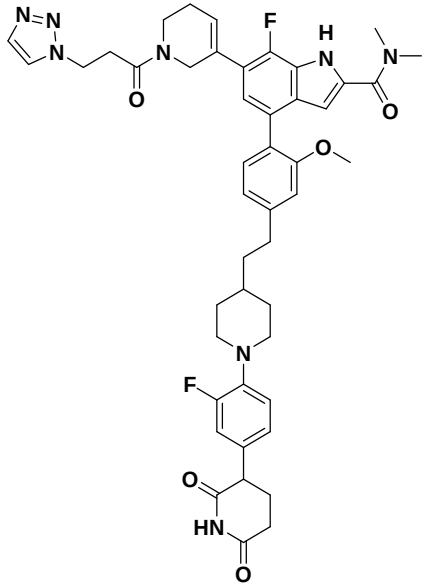
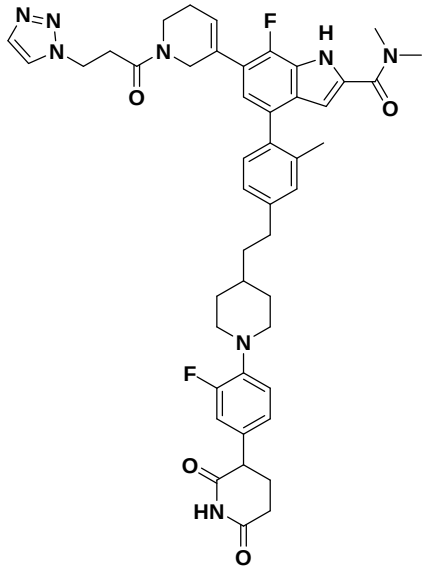
I-#	Estructura
I-678	
I-679	

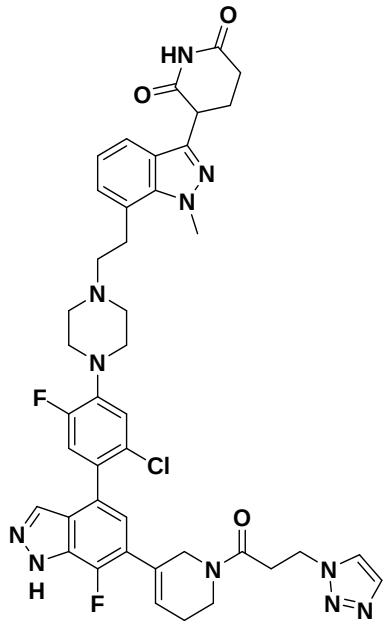
I-#	Estructura
I-680	
I-681	

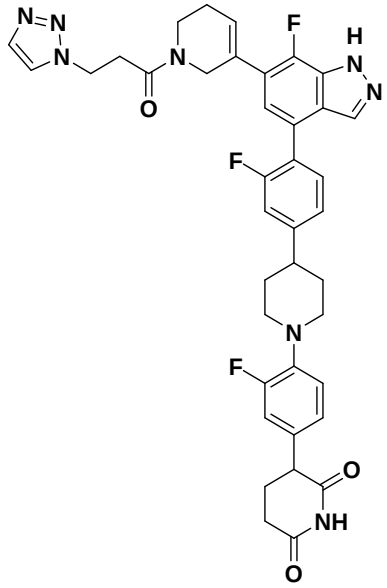
I-#	Estructura
I-682	
I-683	

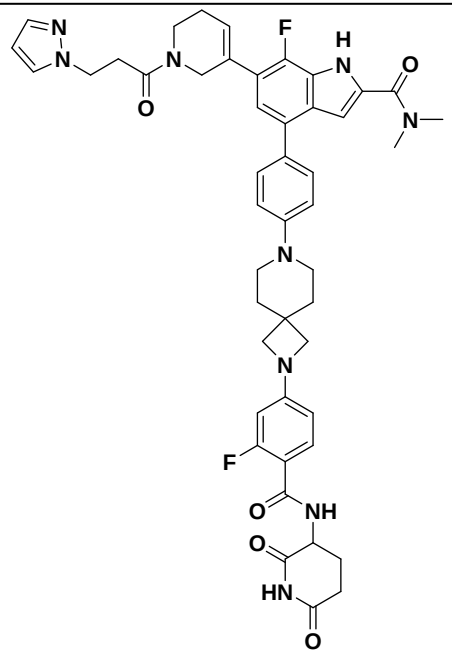
I-#	Estructura
I-684	
I-685	

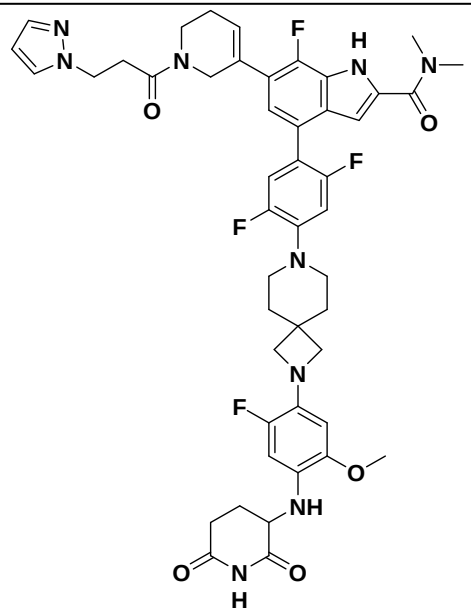
I-#	Estructura
I-686	
I-687	

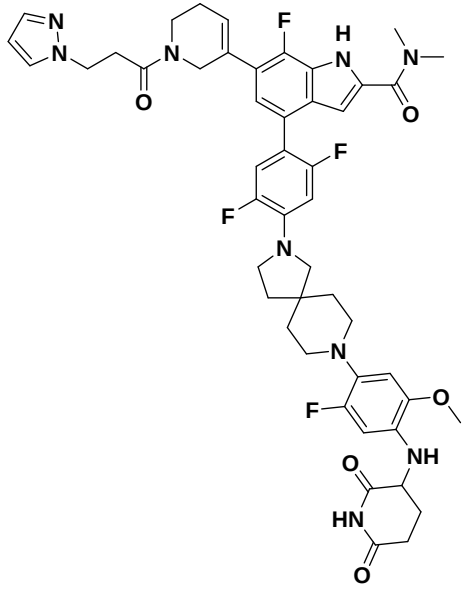
I-#	Estructura
I-688	
I-689	

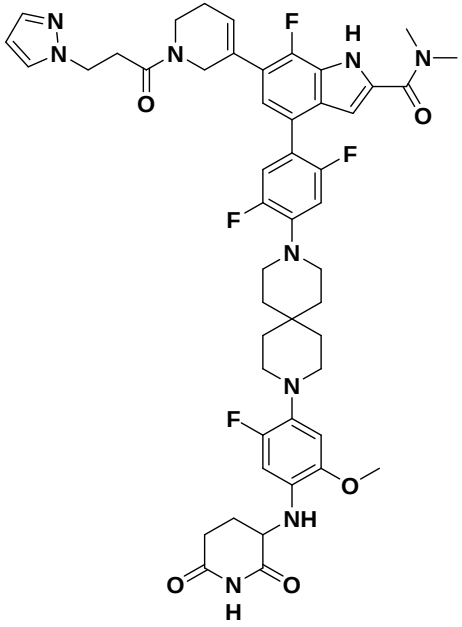
I-#	Estructura
I-690	

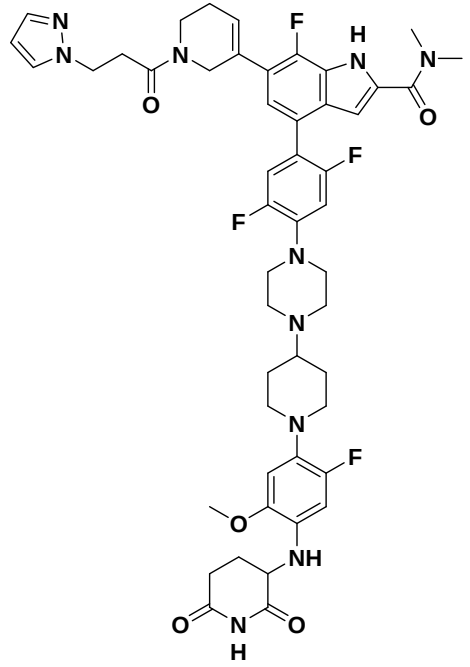
I-#	Estructura
I-691	

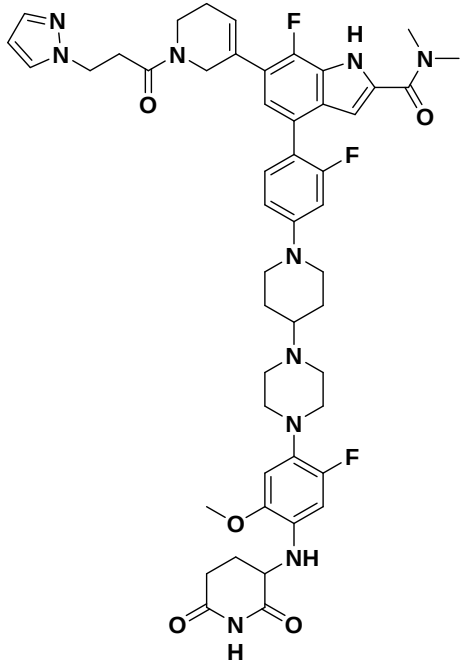
I-#	Estructura
I-692	

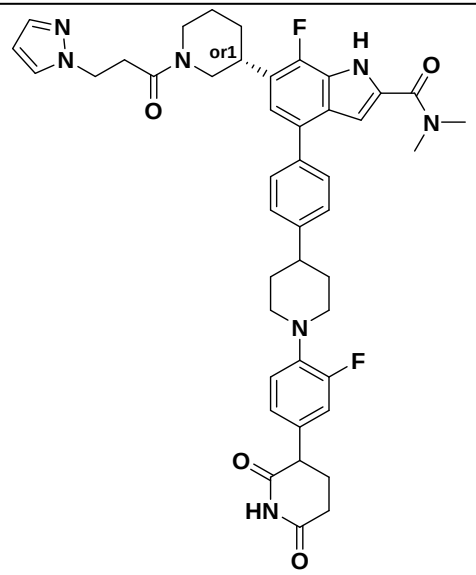
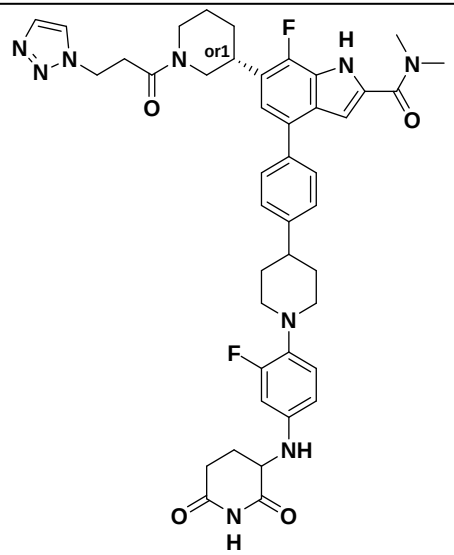
I-#	Estructura
I-693	

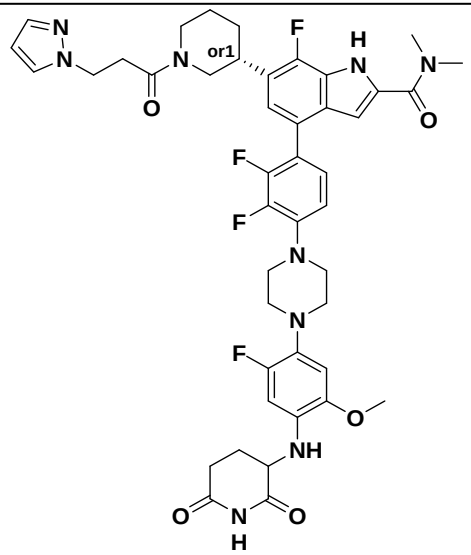
I-#	Estructura
I-694	

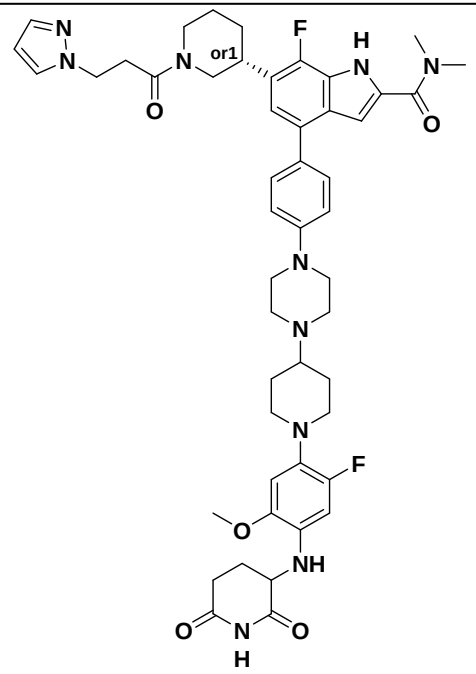
I-#	Estructura
I-695	

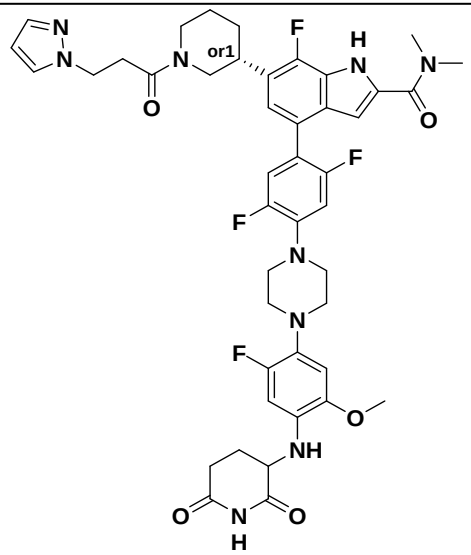
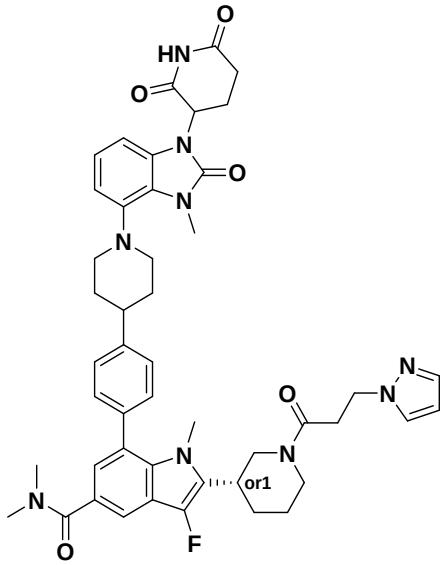
I-#	Estructura
I-696	

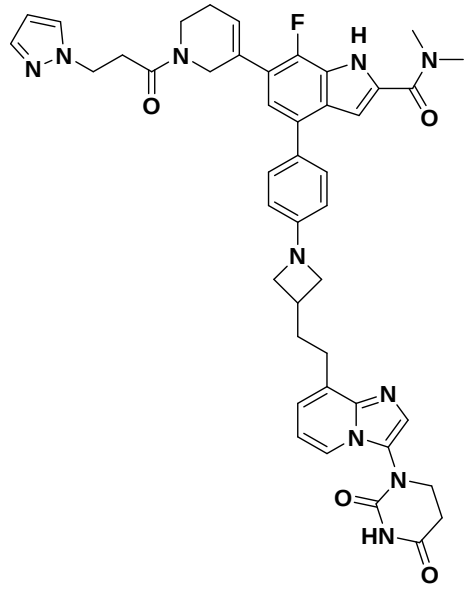
I-#	Estructura
I-697	

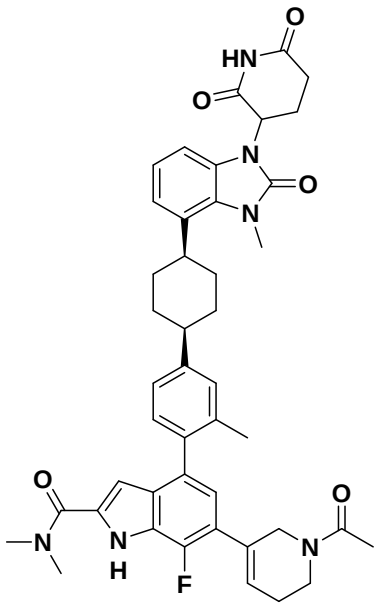
I-#	Estructura
I-698	
I-699	

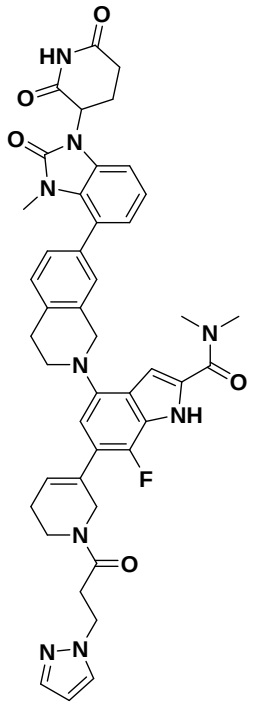
I-#	Estructura
I-700	

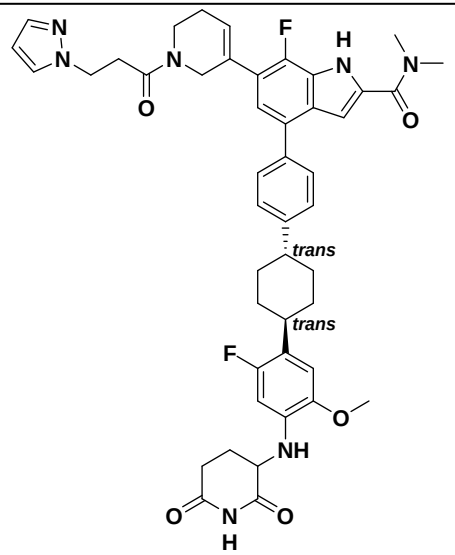
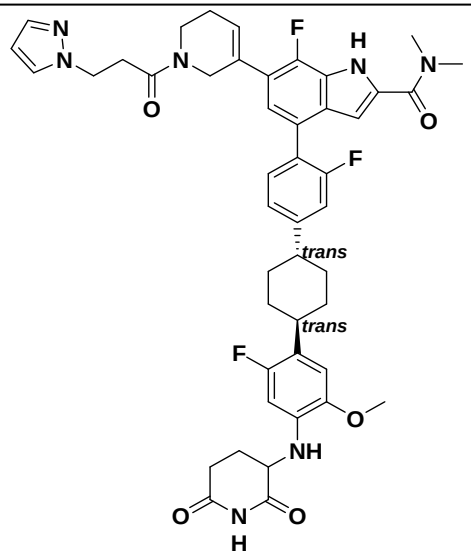
I-#	Estructura
I-701	

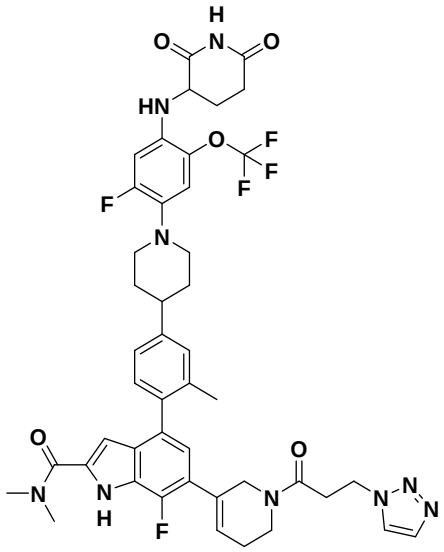
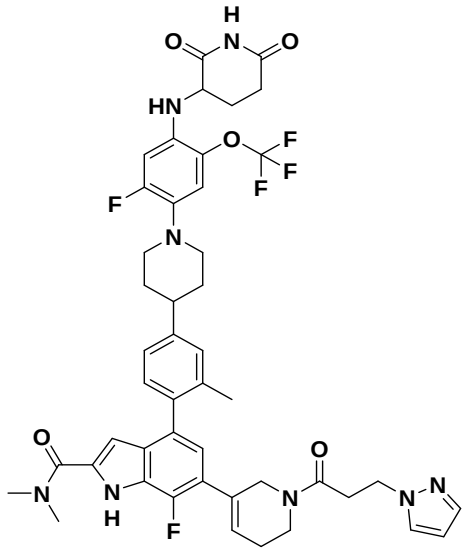
I-#	Estructura
I-702	
I-703	

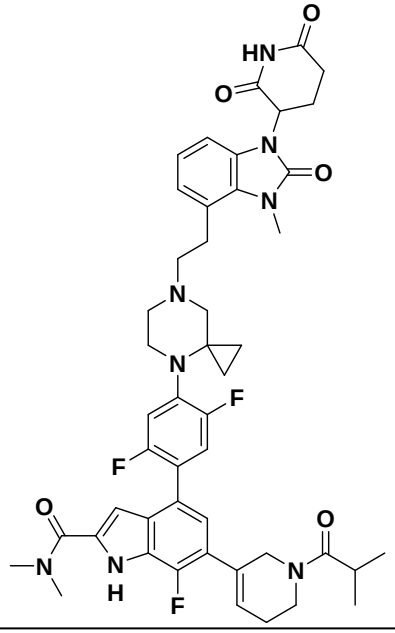
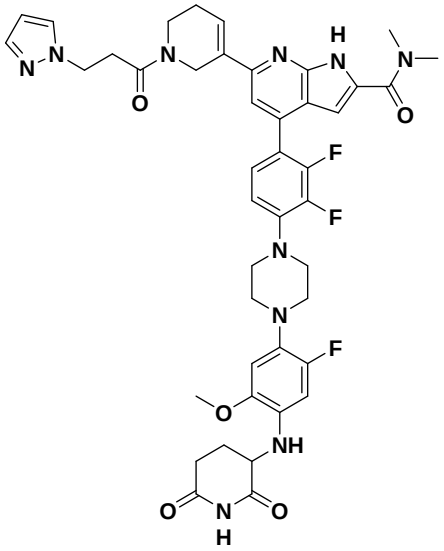
I-#	Estructura
I-704	

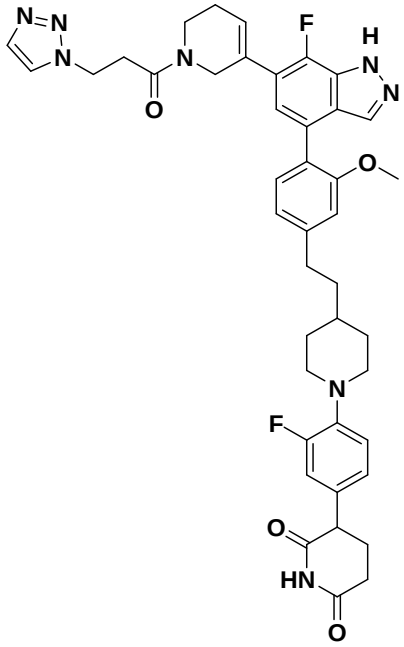
I-#	Estructura
I-705	 cis or trans is arbitrarily assigned

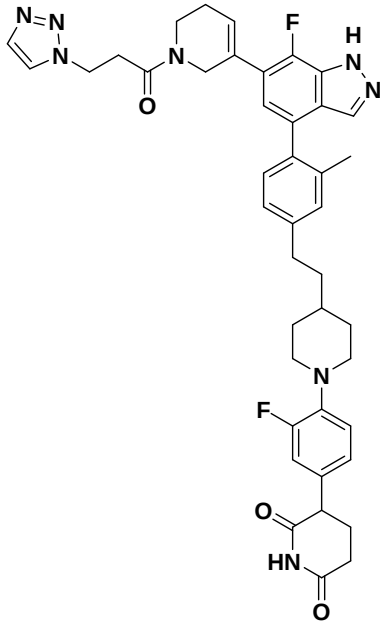
I-#	Estructura
I-706	

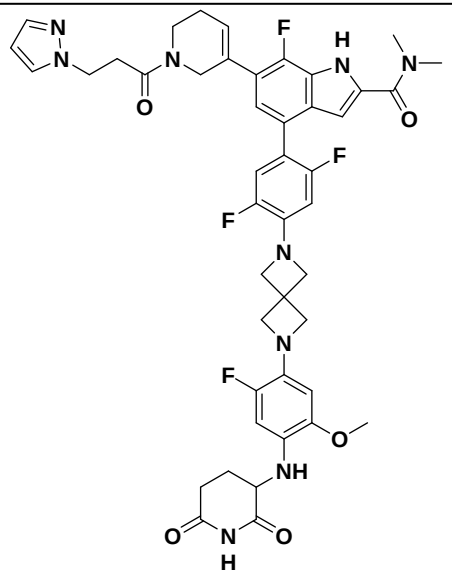
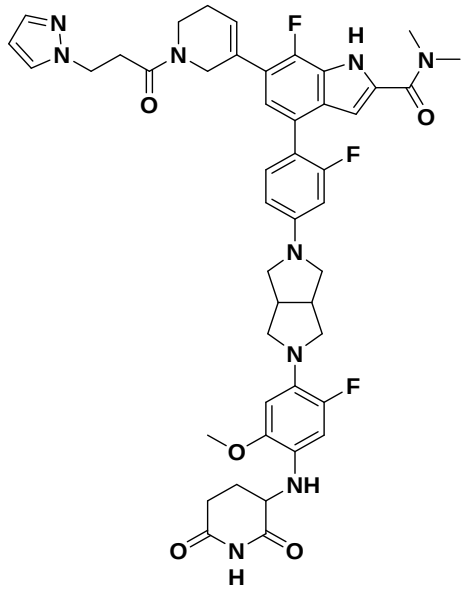
I-#	Estructura
I-707	
I-708	

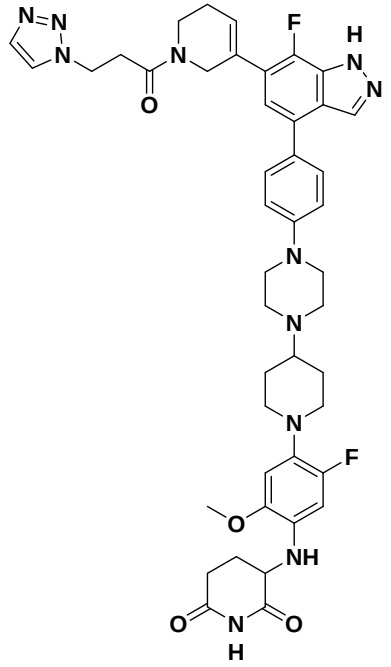
I-#	Estructura
I-709	
I-710	

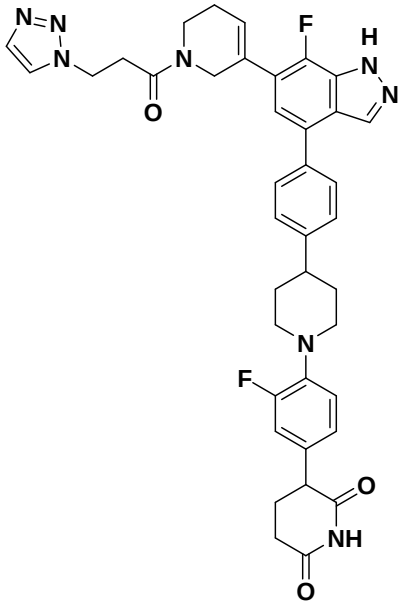
I-#	Estructura
I-711	
I-712	

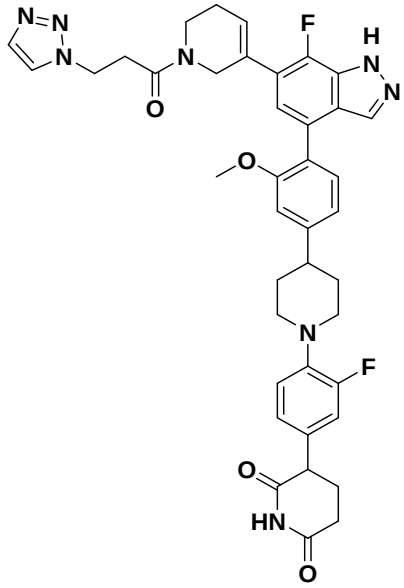
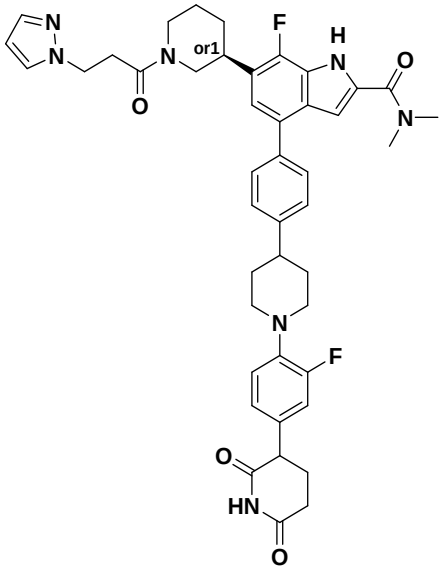
I-#	Estructura
I-713	

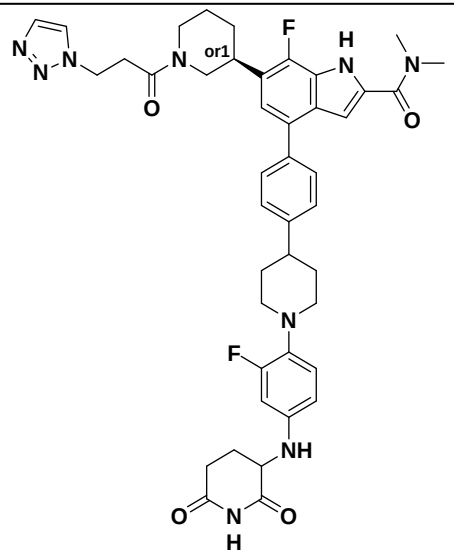
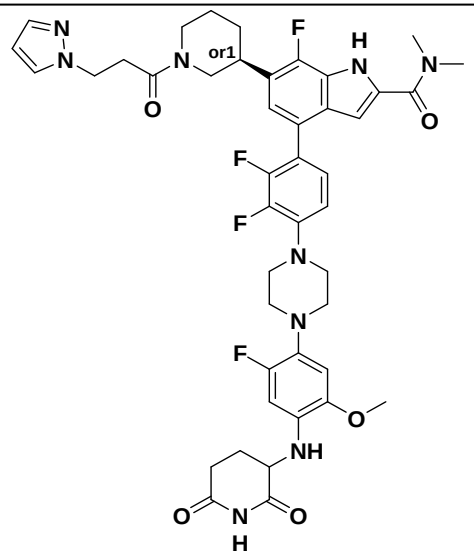
I-#	Estructura
I-714	

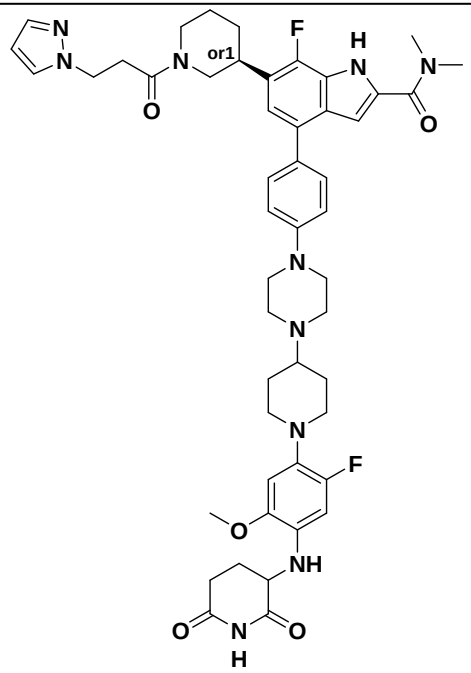
I-#	Estructura
I-715	
I-716	

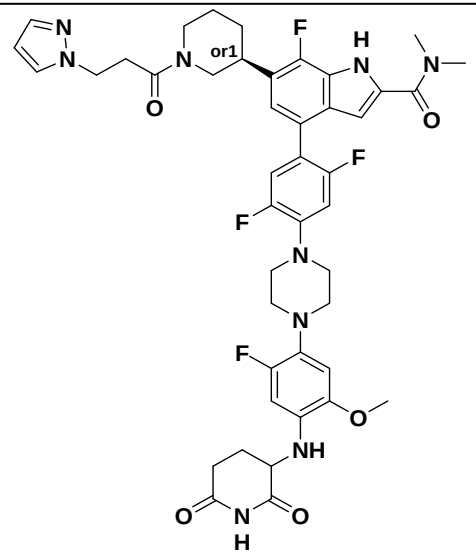
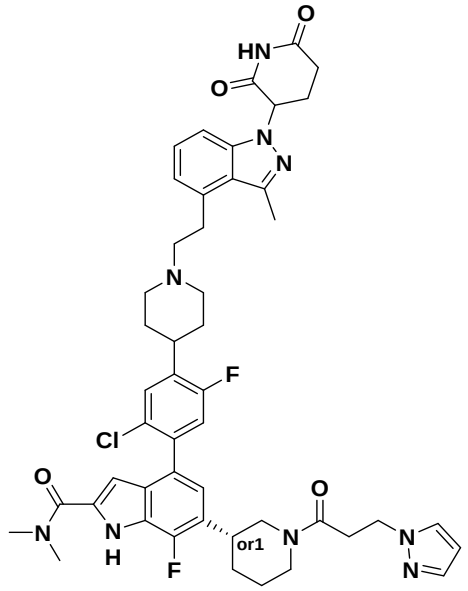
I-#	Estructura
I-717	

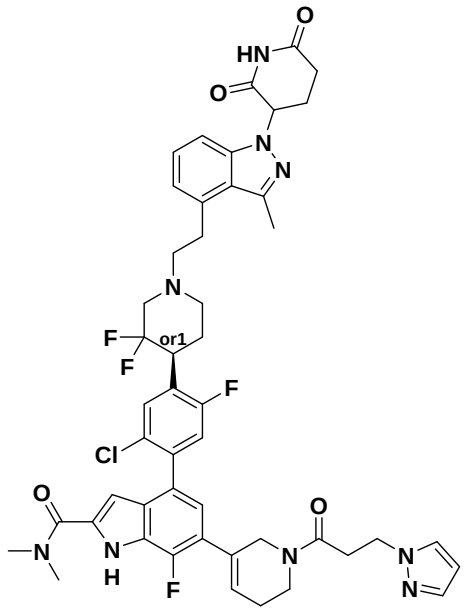
I-#	Estructura
I-718	

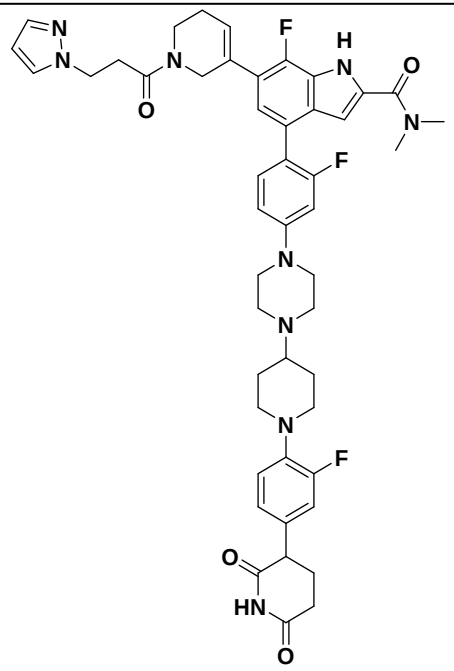
I-#	Estructura
I-719	
I-720	

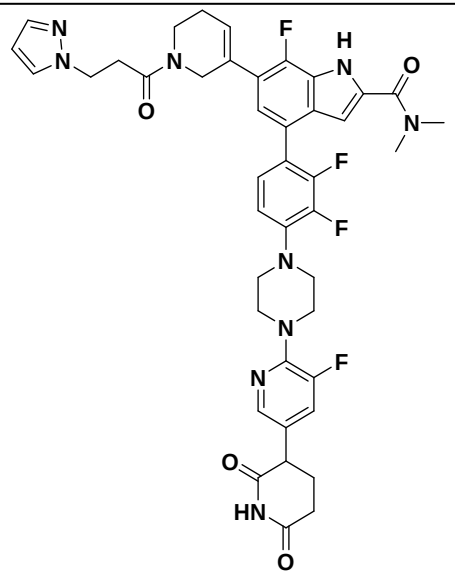
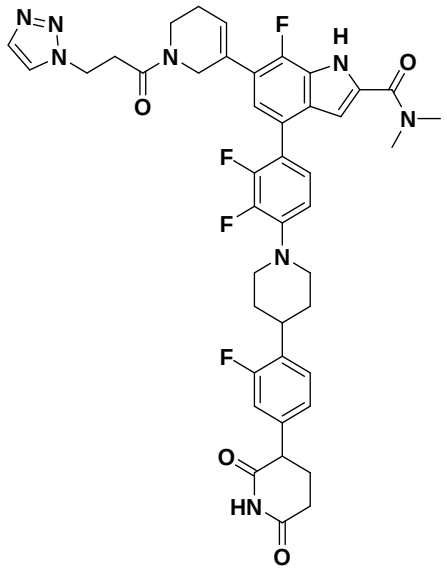
I-#	Estructura
I-721	
I-722	

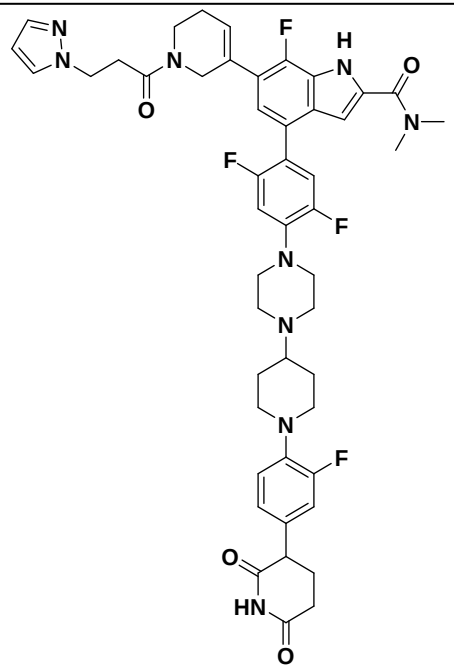
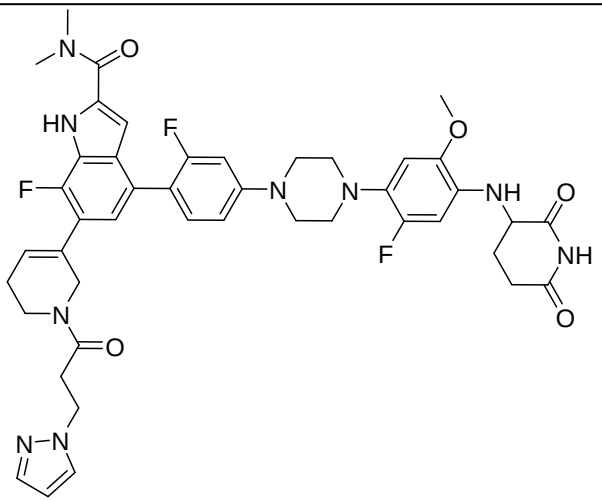
I-#	Estructura
I-723	

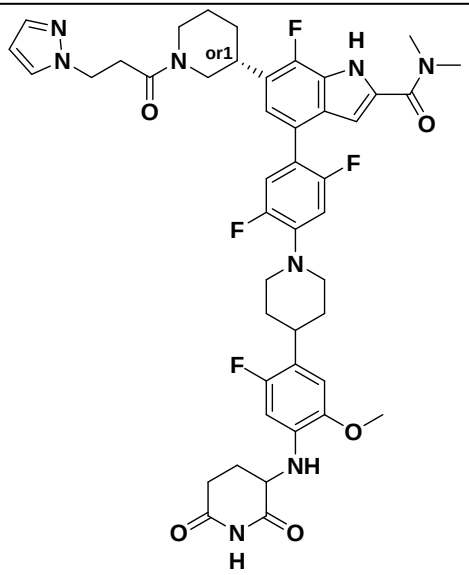
I-#	Estructura
I-724	
I-725	

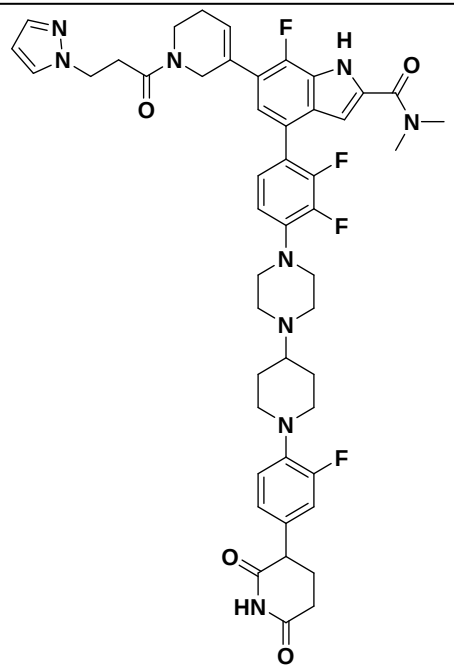
I-#	Estructura
I-726	

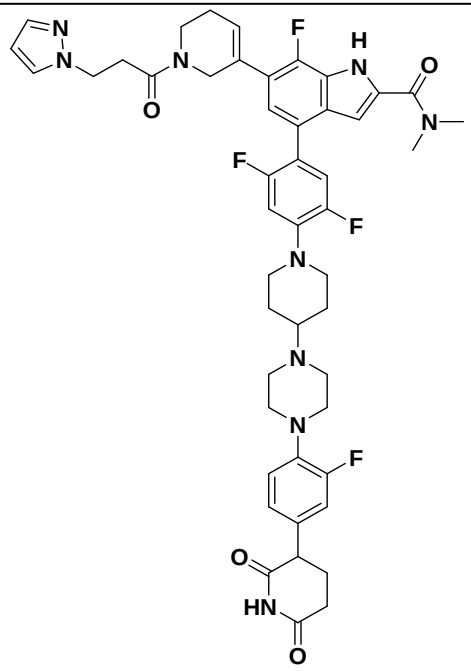
I-#	Estructura
I-727	

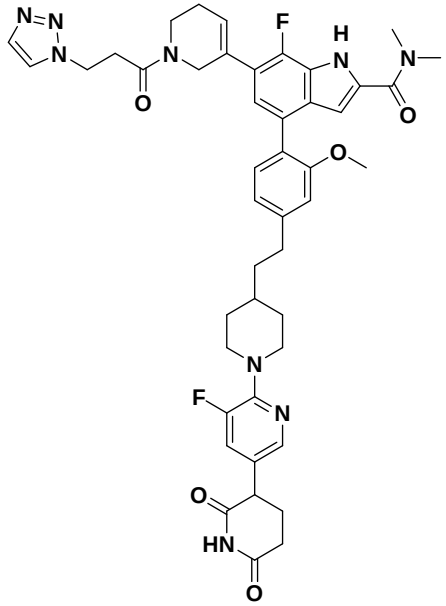
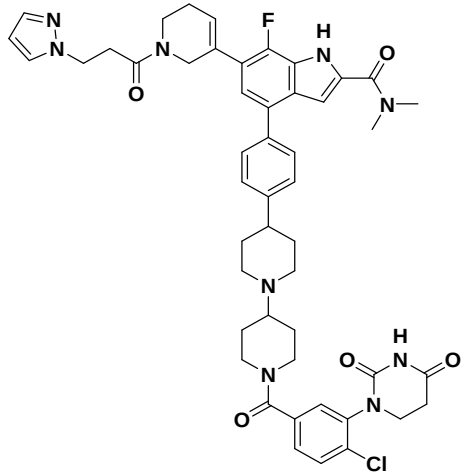
I-#	Estructura
I-728	
I-729	

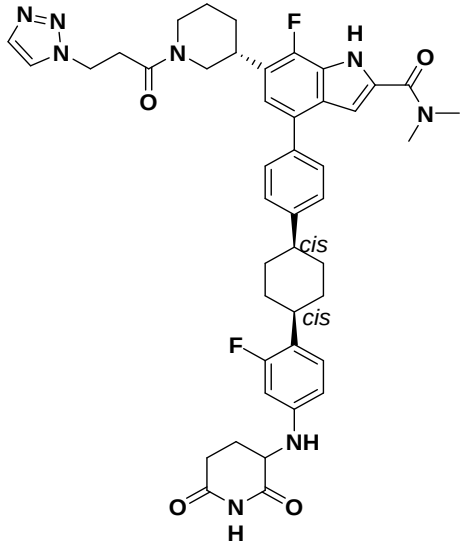
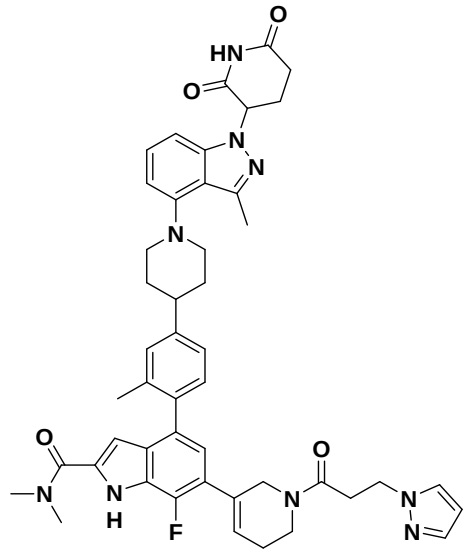
I-#	Estructura
I-730	
I-731	

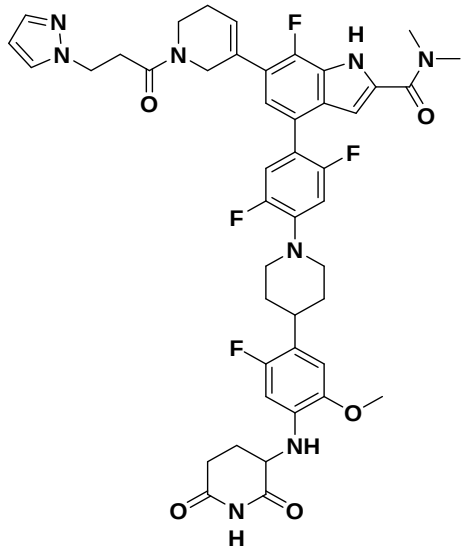
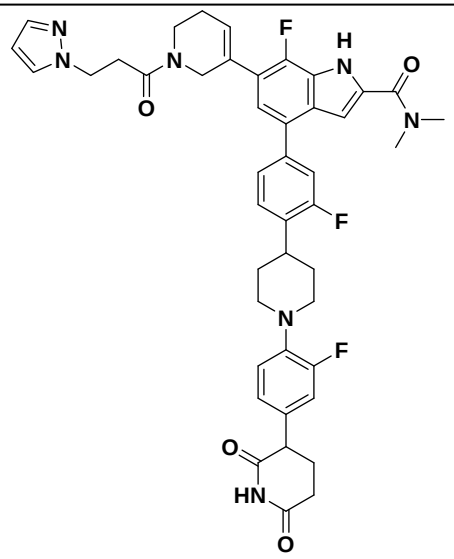
I-#	Estructura
I-732	

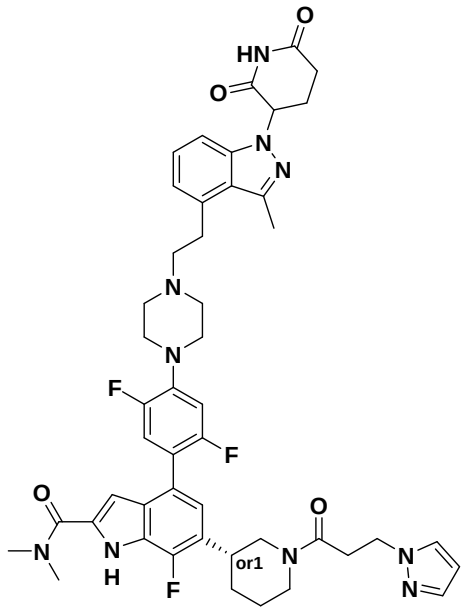
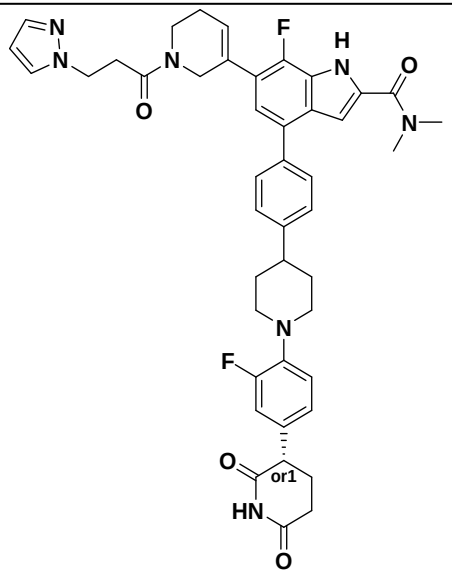
I-#	Estructura
I-733	

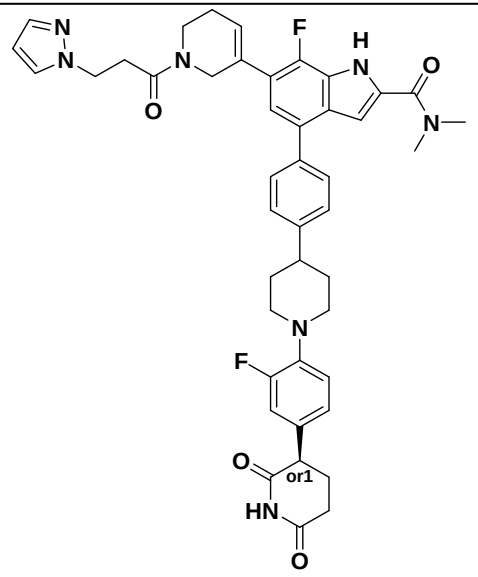
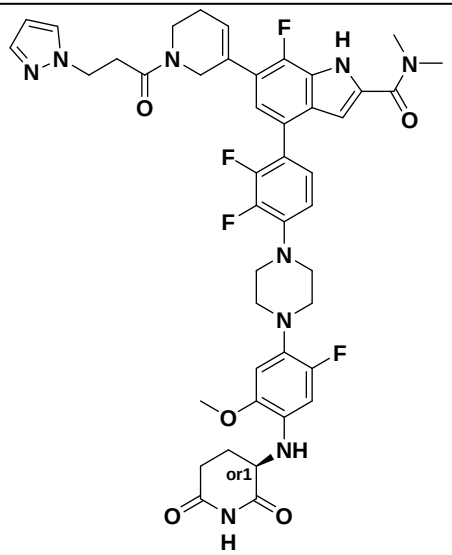
I-#	Estructura
I-734	

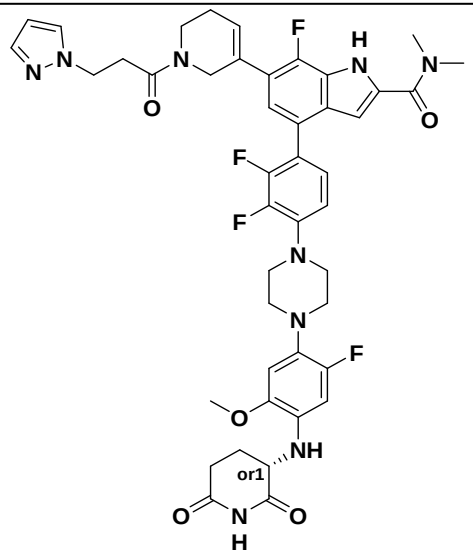
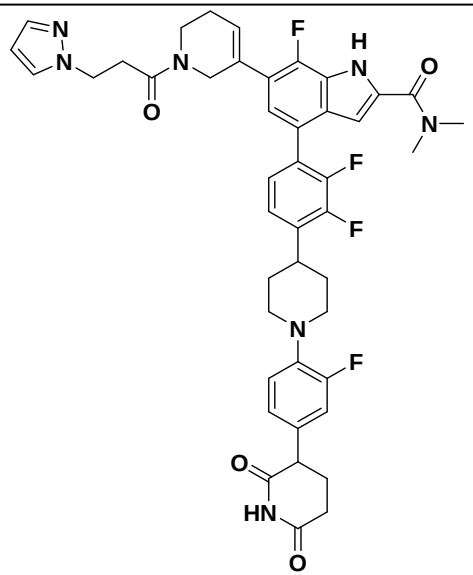
I-#	Estructura
I-735	
I-736	

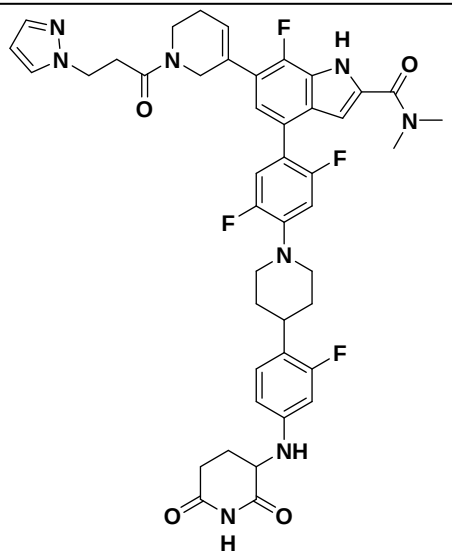
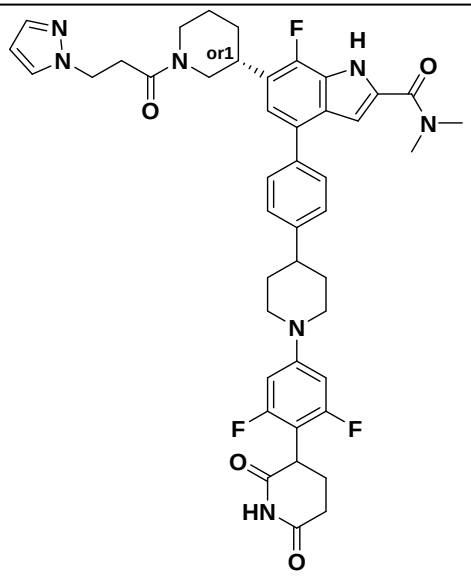
I-#	Estructura
I-737	
I-738	

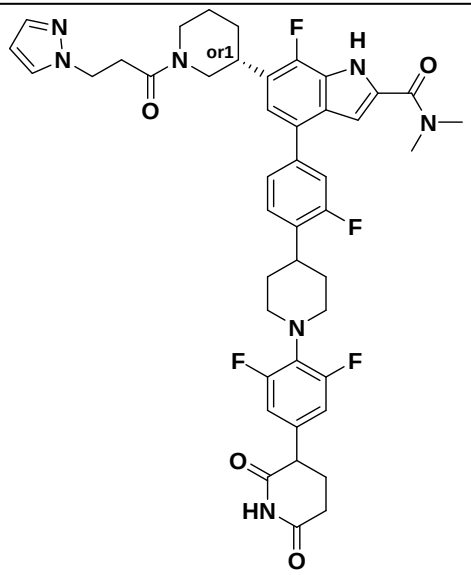
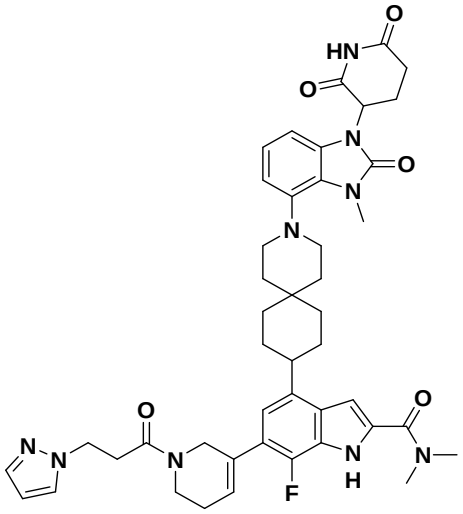
I-#	Estructura
I-739	
I-740	

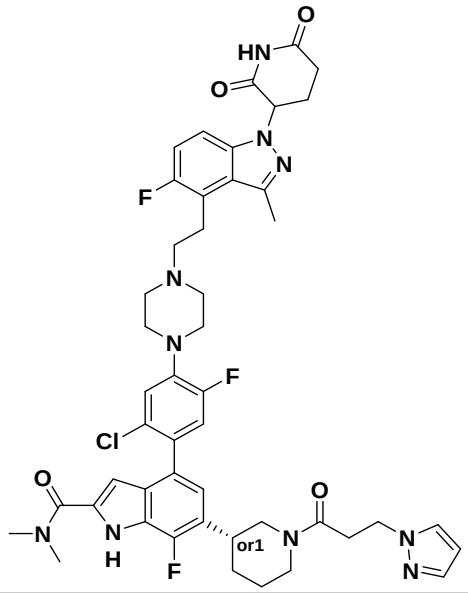
I-#	Estructura
I-741	
I-742	

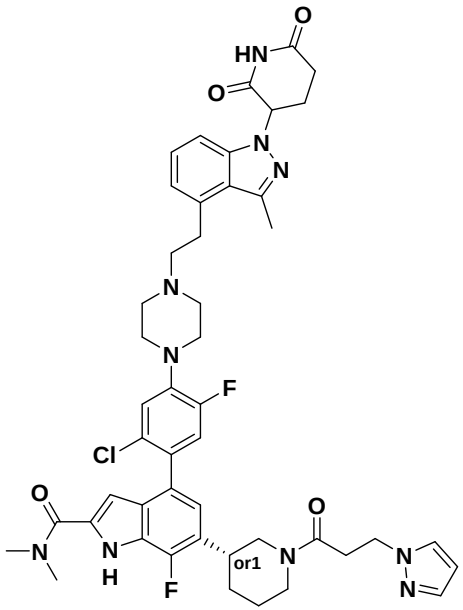
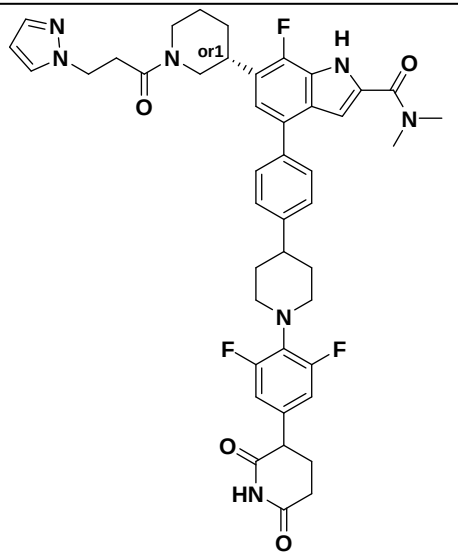
I-#	Estructura
I-743	
I-744	

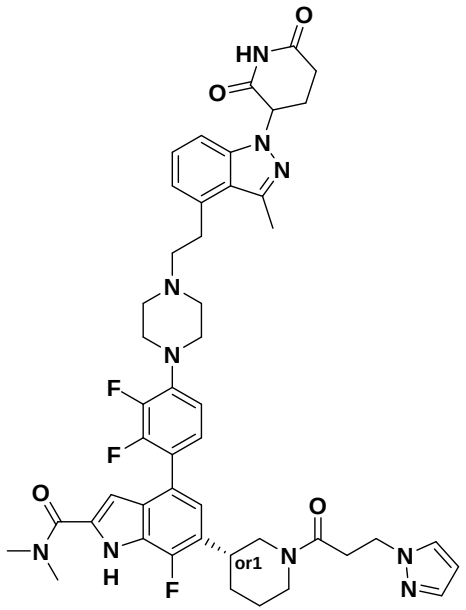
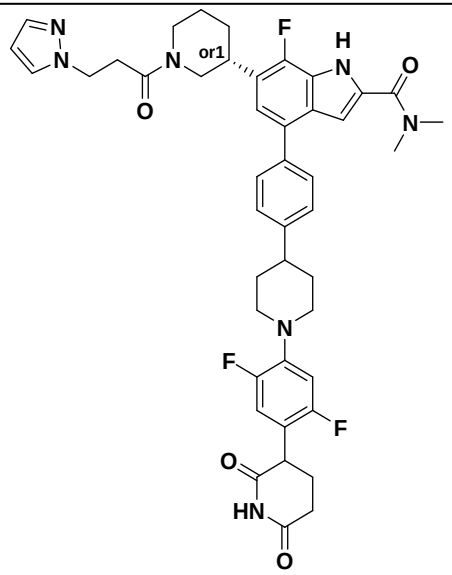
I-#	Estructura
I-745	
I-746	

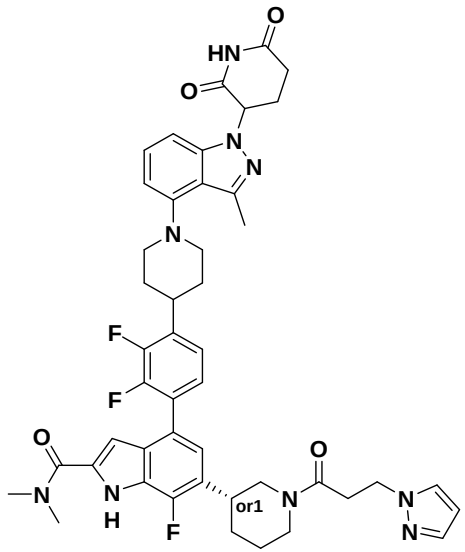
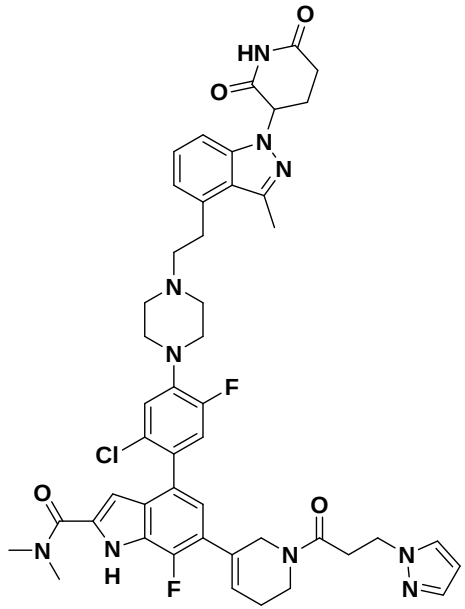
I-#	Estructura
I-747	
I-748	

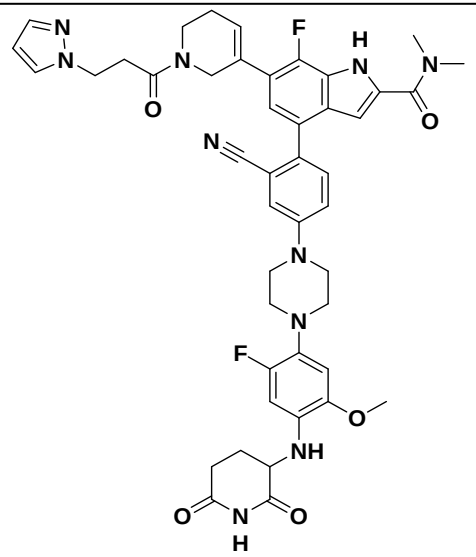
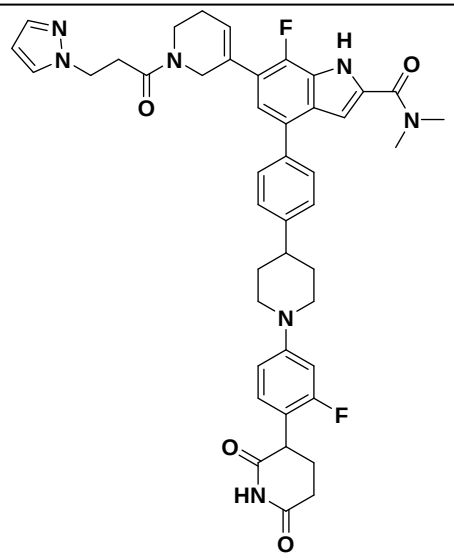
I-#	Estructura
I-749	
I-750	

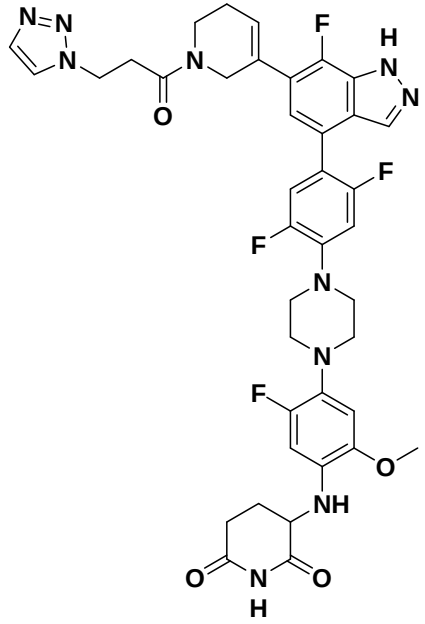
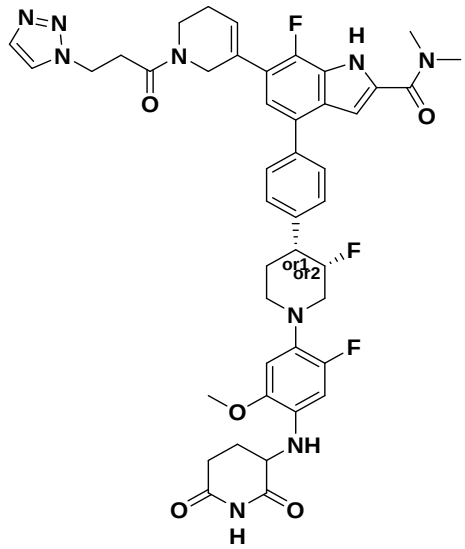
I-#	Estructura
I-751	

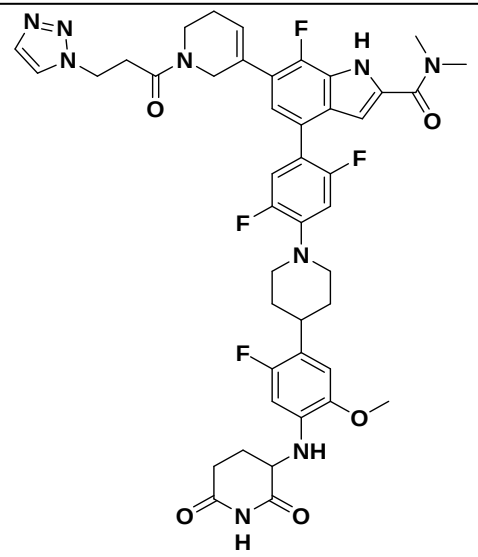
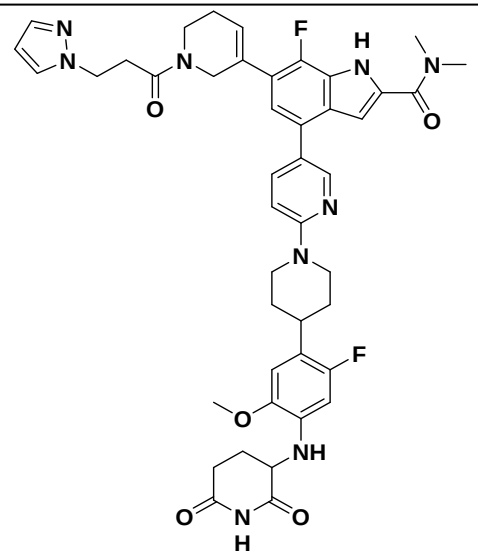
I-#	Estructura
I-752	
I-753	

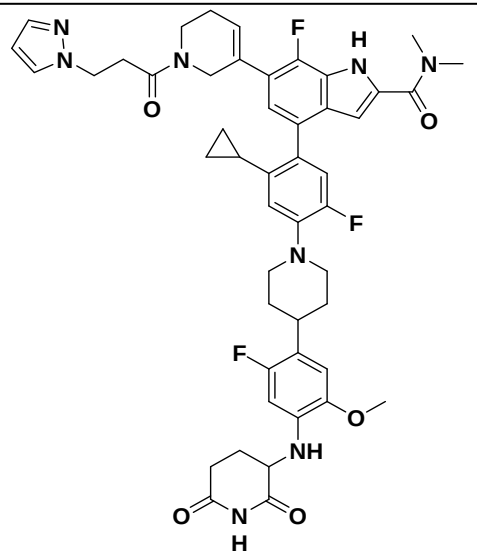
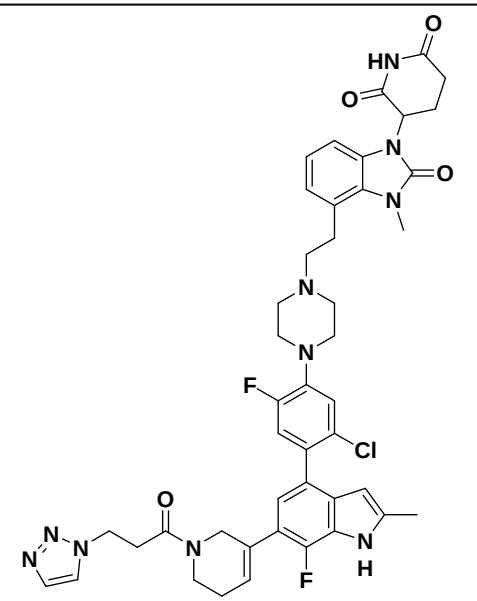
I-#	Estructura
I-754	
I-755	

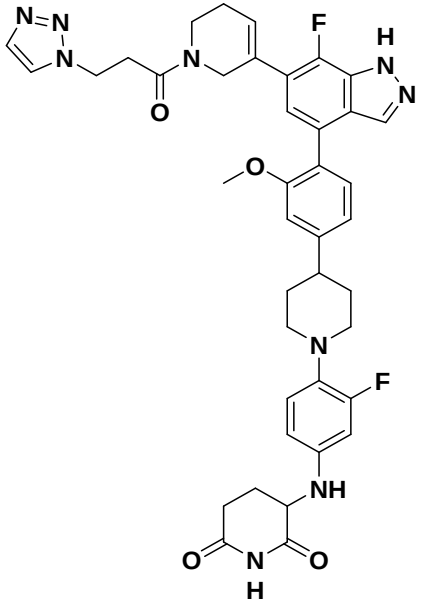
I-#	Estructura
I-756	
I-757	

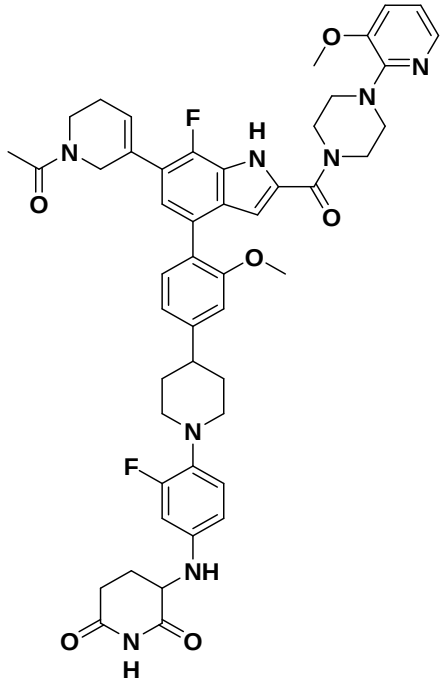
I-#	Estructura
I-758	
I-759	

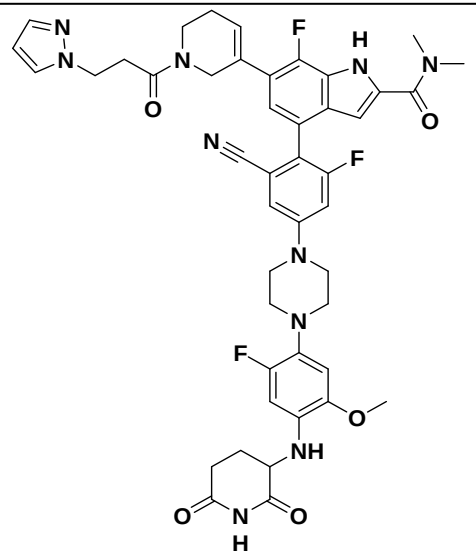
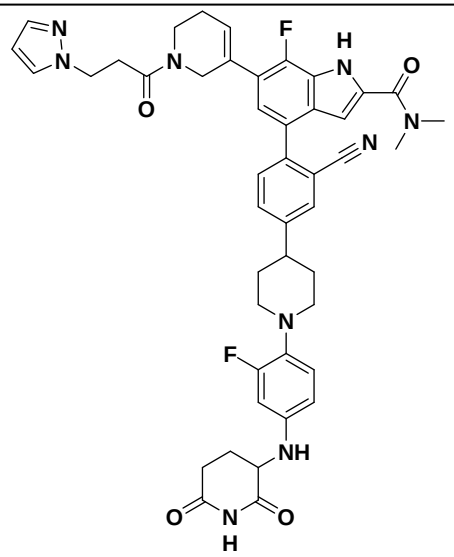
I-#	Estructura
I-760	
I-761	

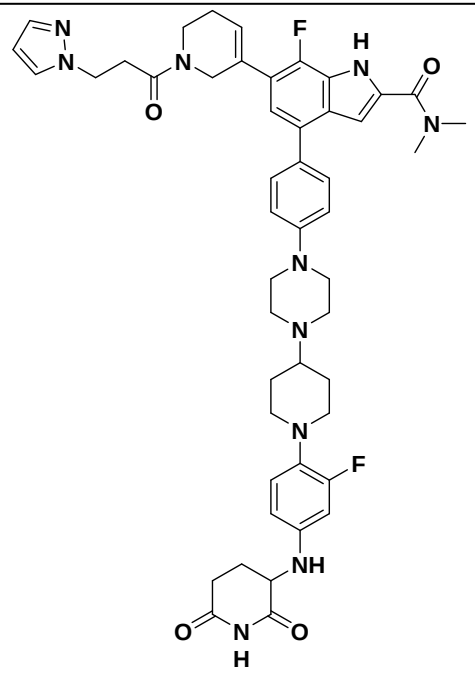
I-#	Estructura
I-762	
I-763	

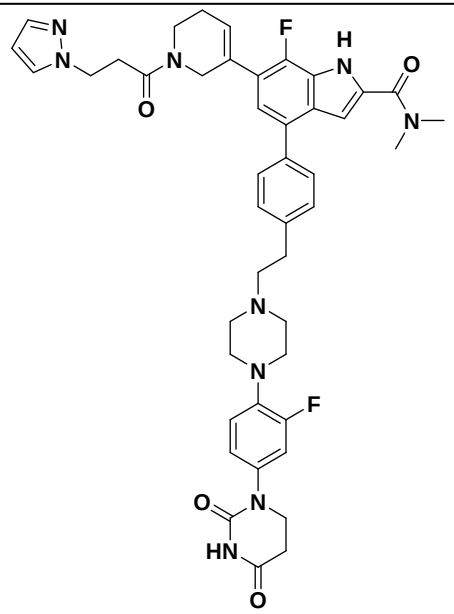
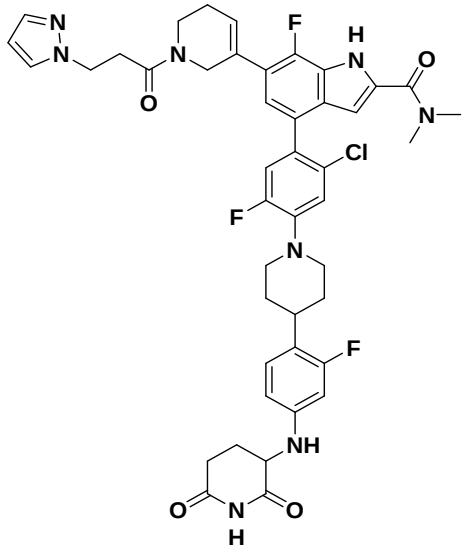
I-#	Estructura
I-764	
I-765	

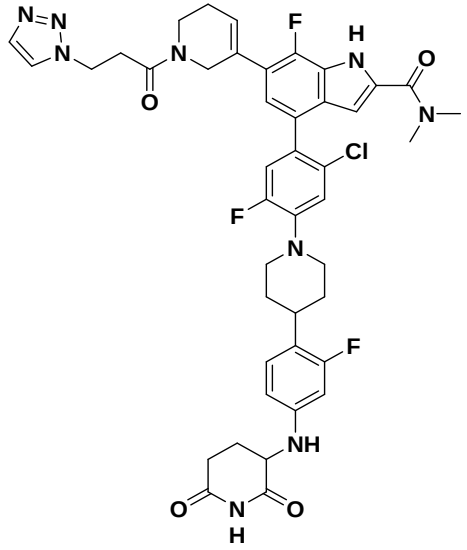
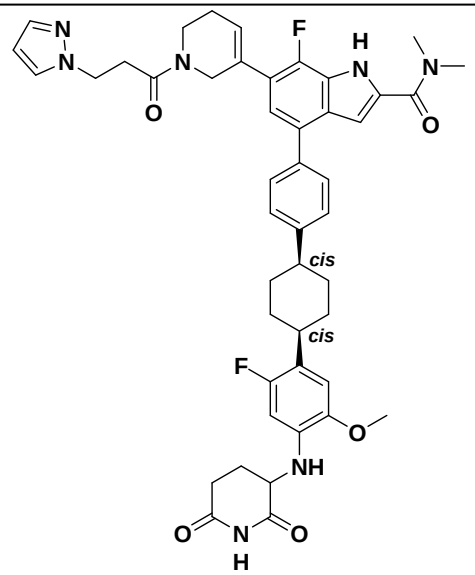
I-#	Estructura
I-766	

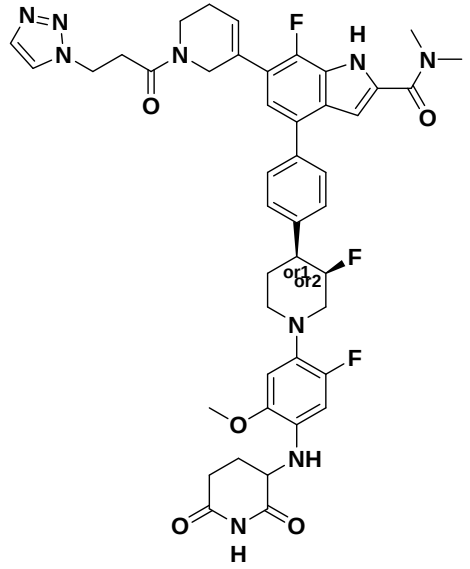
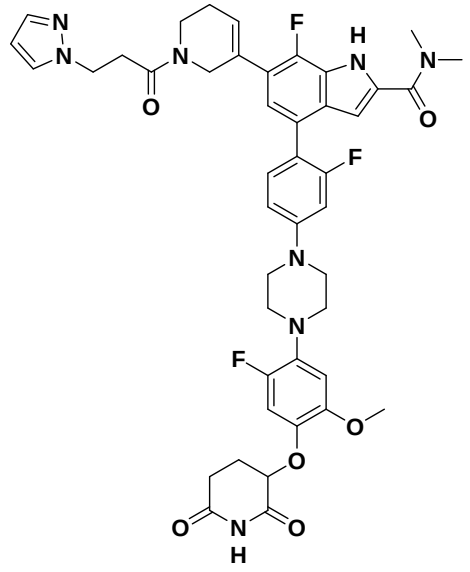
I-#	Estructura
I-767	

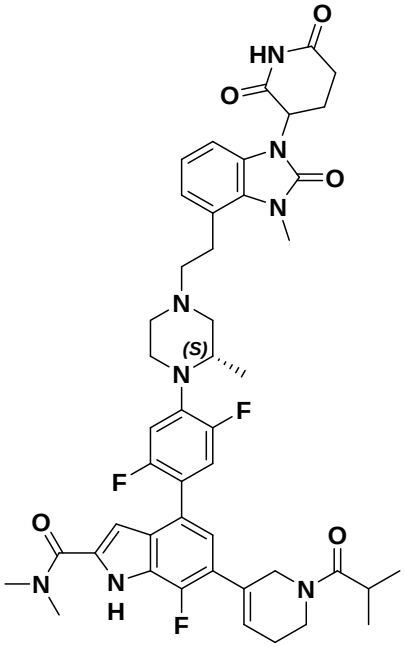
I-#	Estructura
I-768	
I-769	

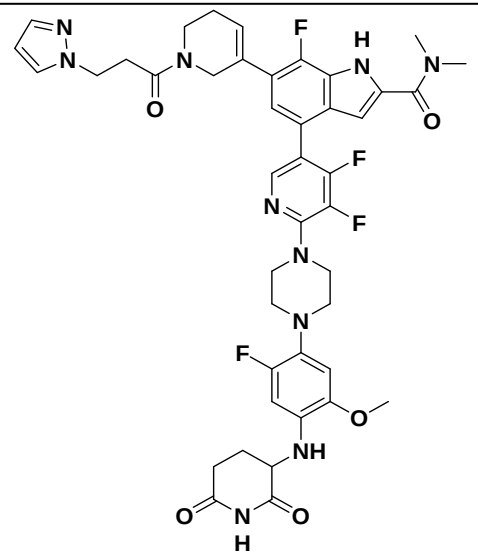
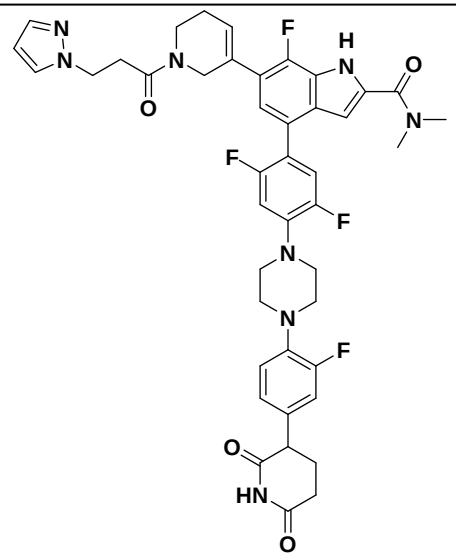
I-#	Estructura
I-770	

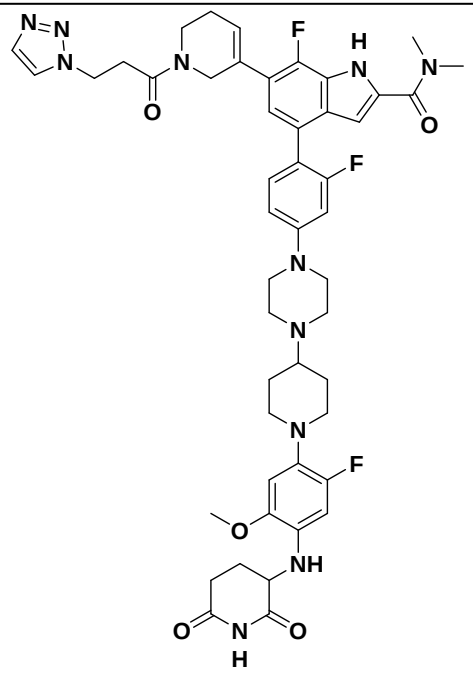
I-#	Estructura
I-771	
I-772	

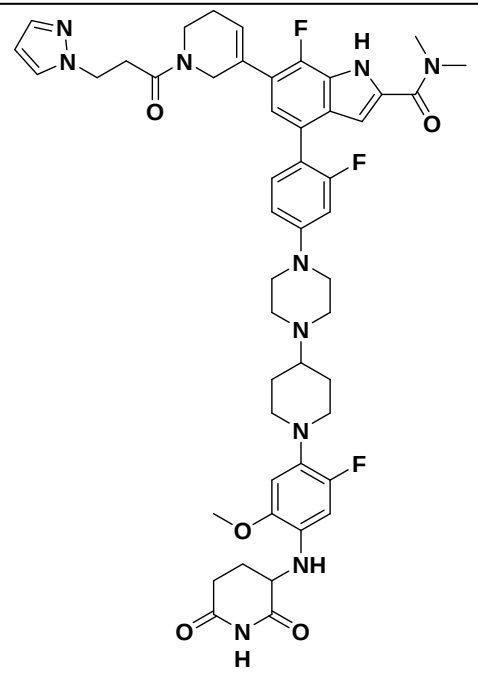
I-#	Estructura
I-773	
I-774	

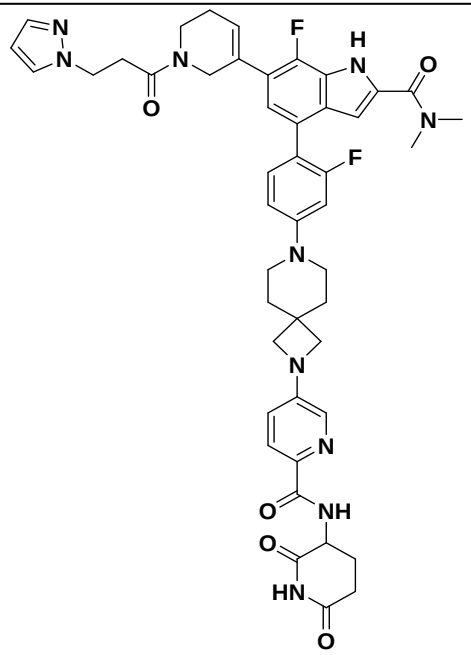
I-#	Estructura
I-775	
I-776	

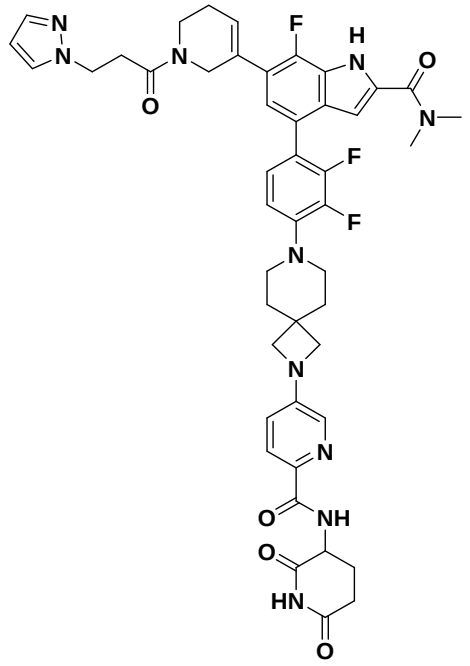
I-#	Estructura
I-777	

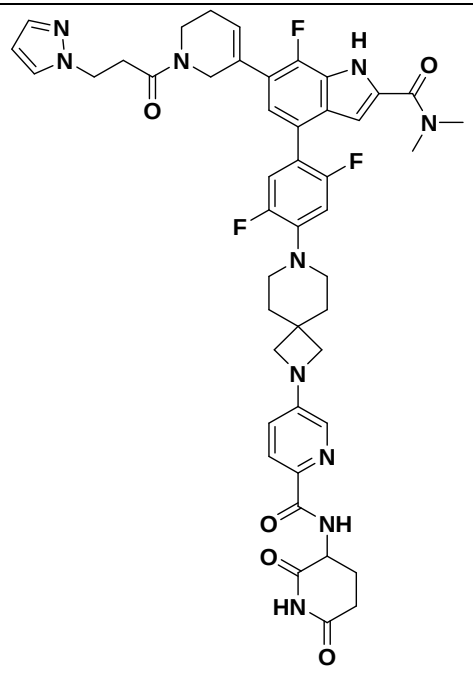
I-#	Estructura
I-778	
I-779	

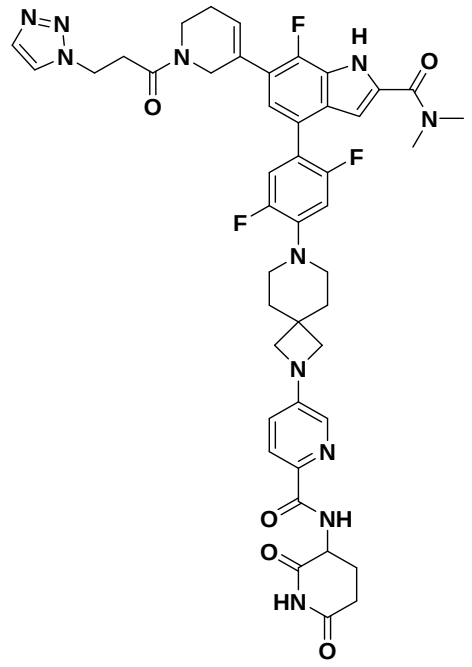
I-#	Estructura
I-780	

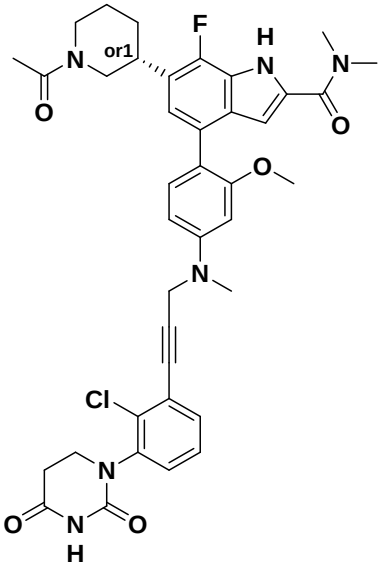
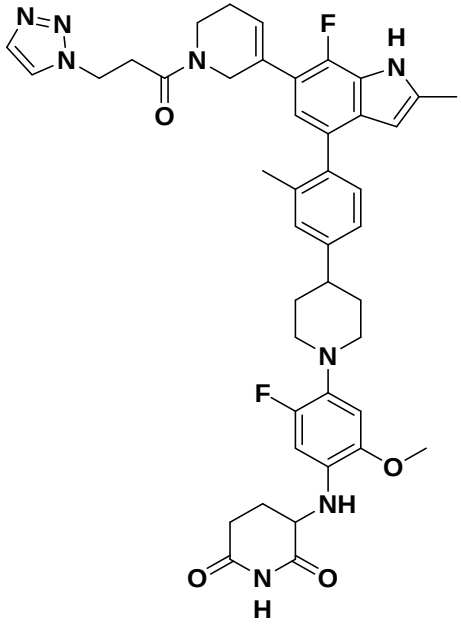
I-#	Estructura
I-781	

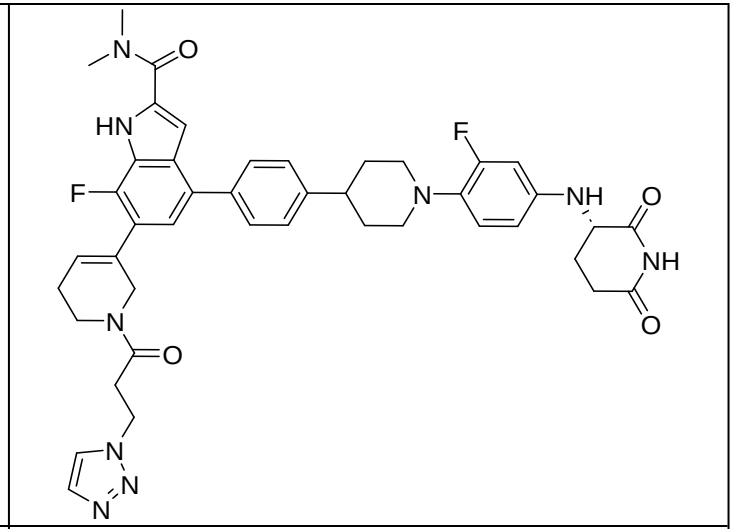
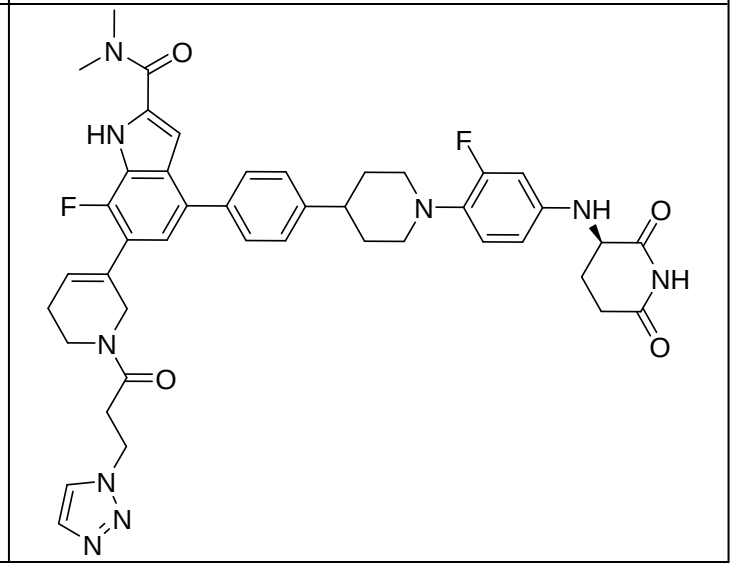
I-#	Estructura
I-782	

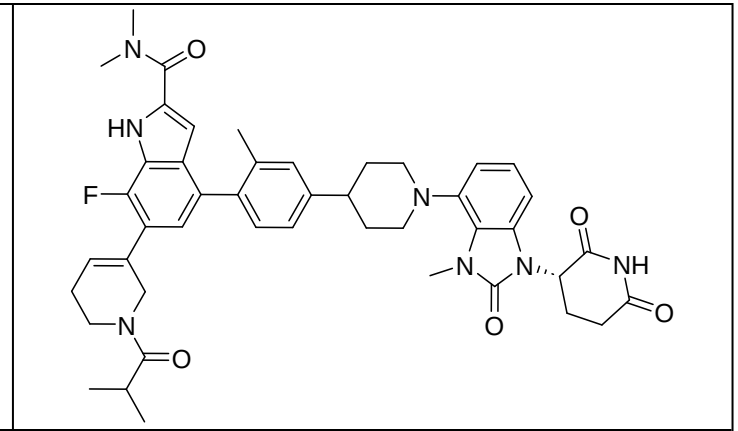
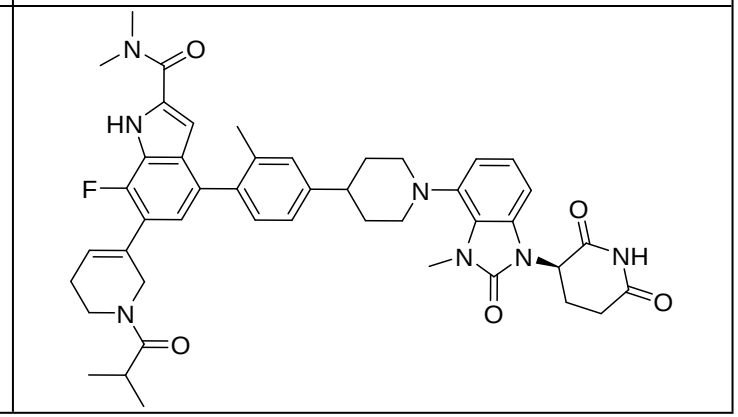
I-#	Estructura
I-783	

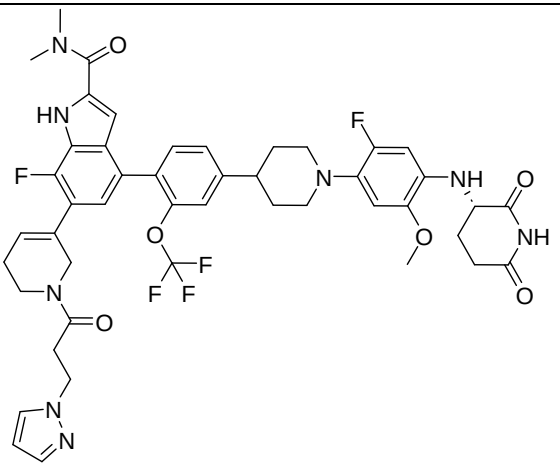
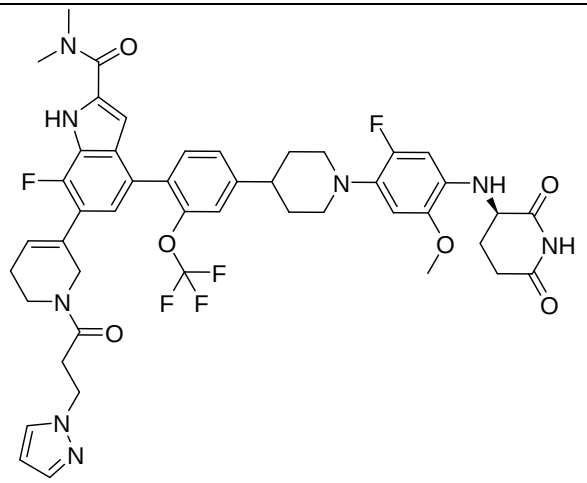
I-784	

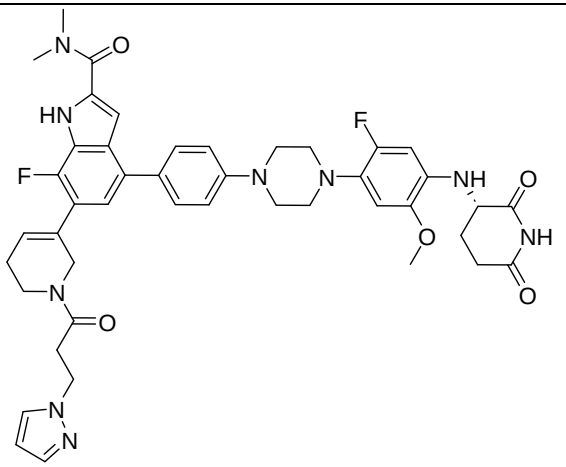
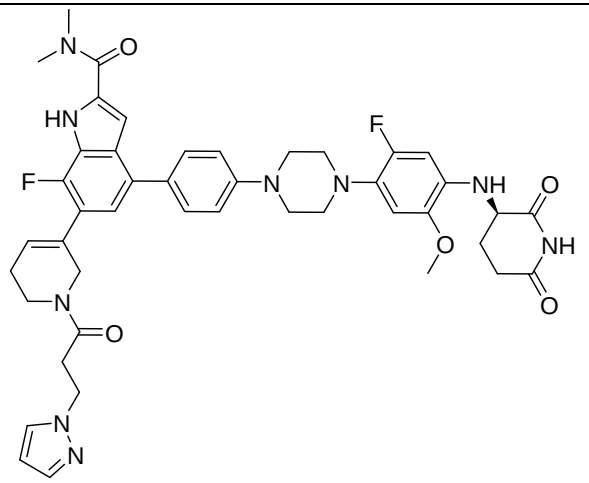
I-785	

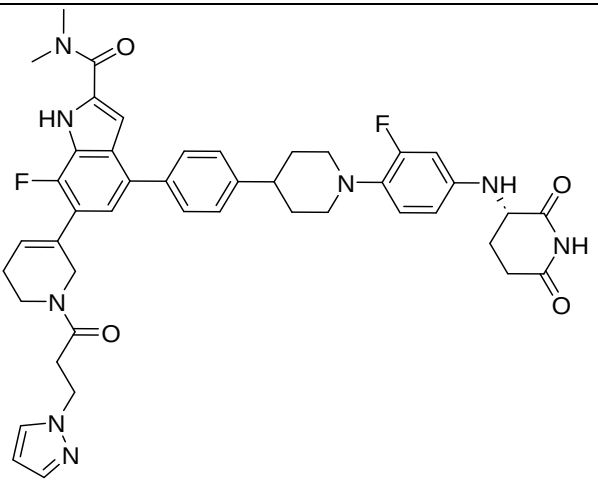
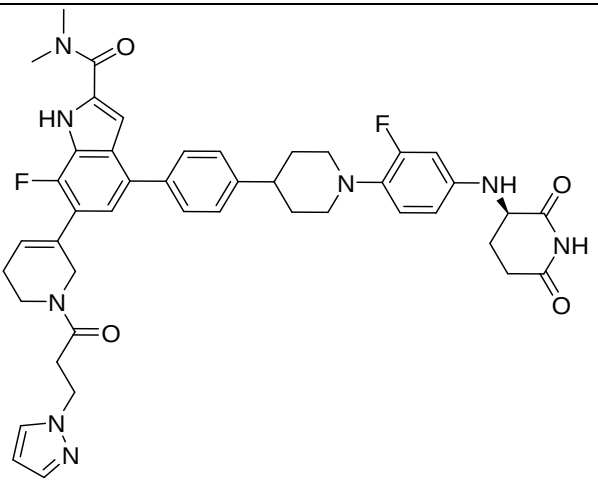
I-786	
I-787	

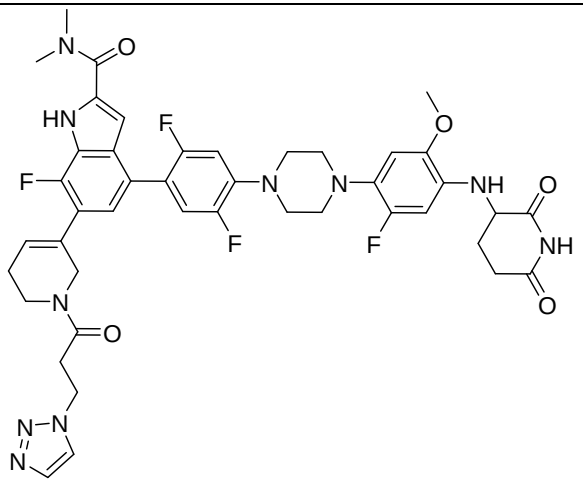
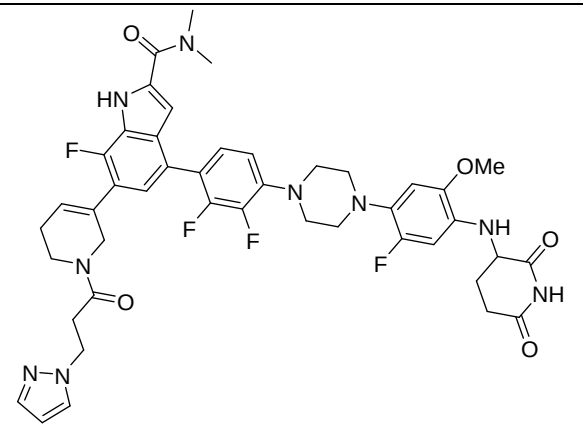
I-788	
I-789	

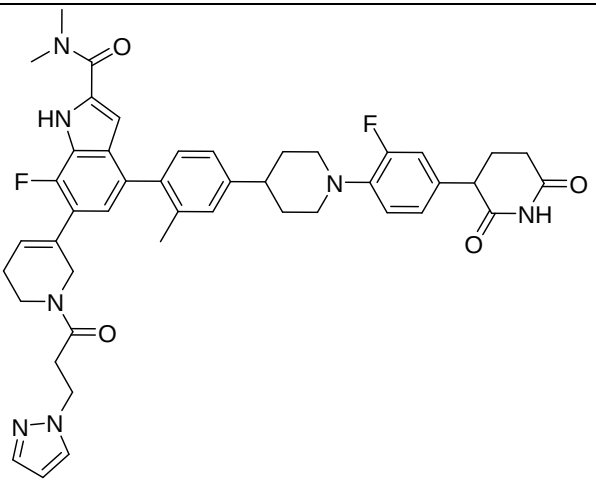
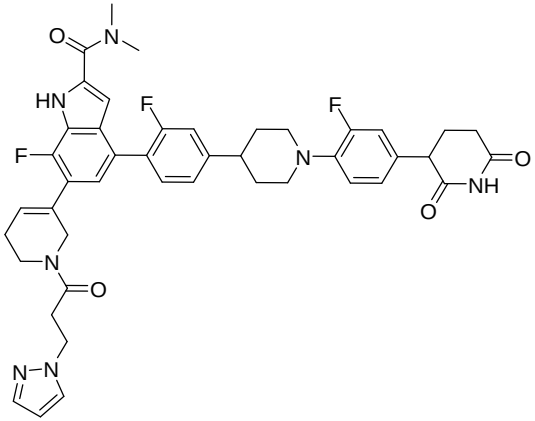
I-790	
I-791	

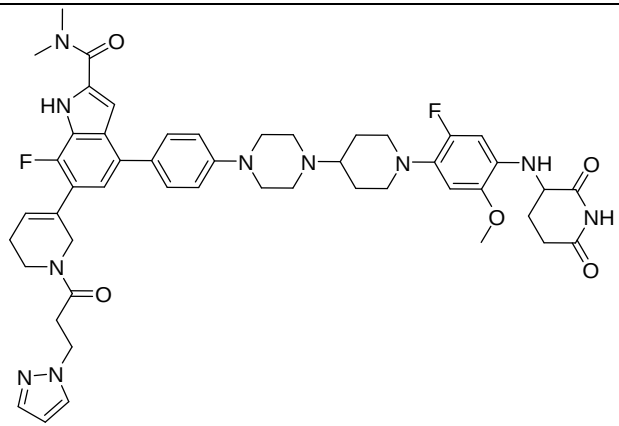
I-792	
I-793	

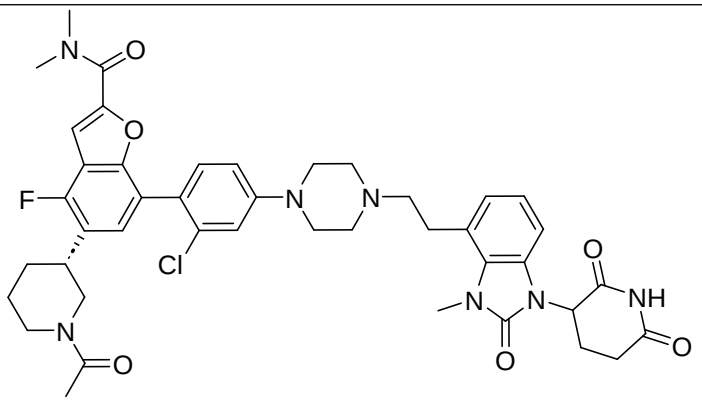
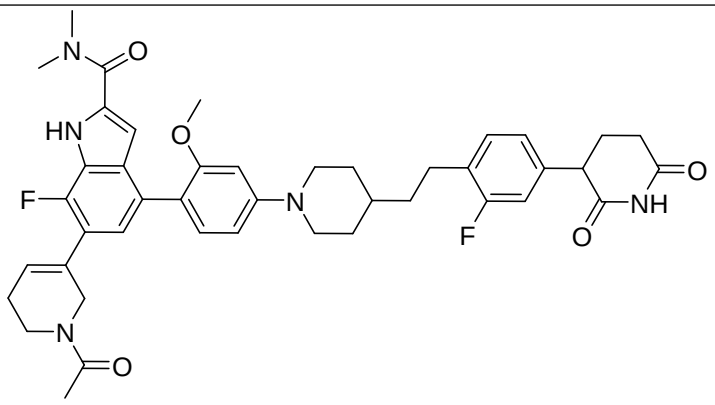
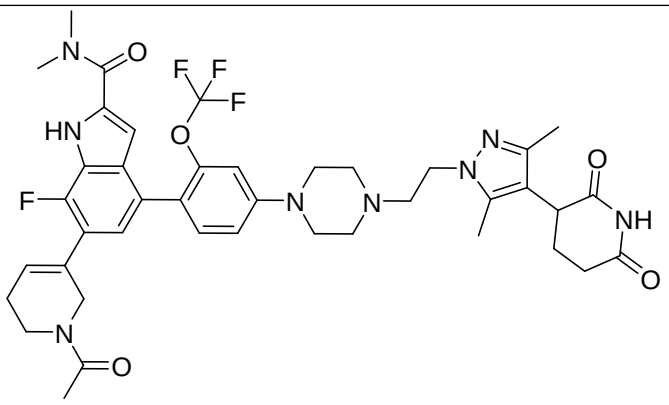
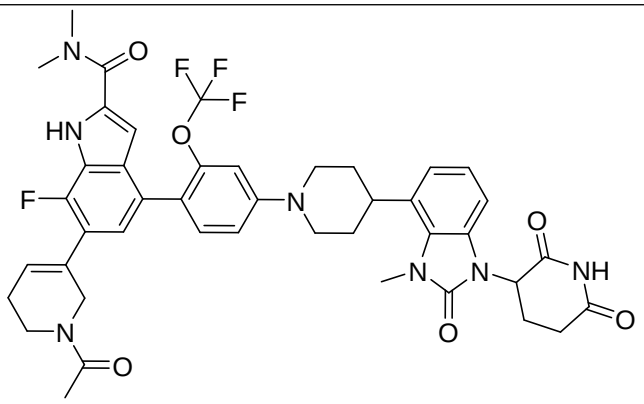
I-794	
I-795	

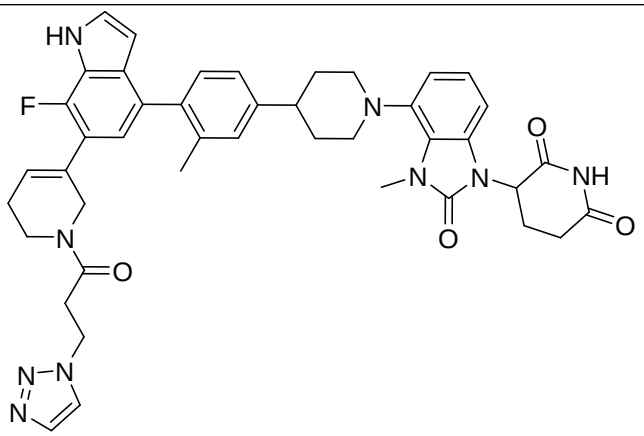
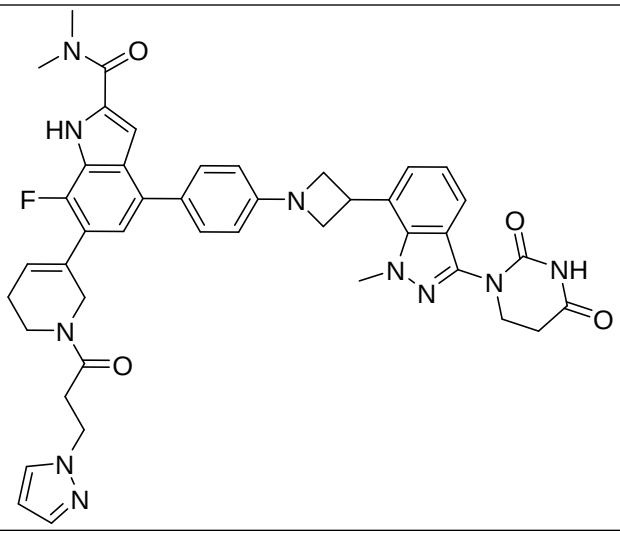
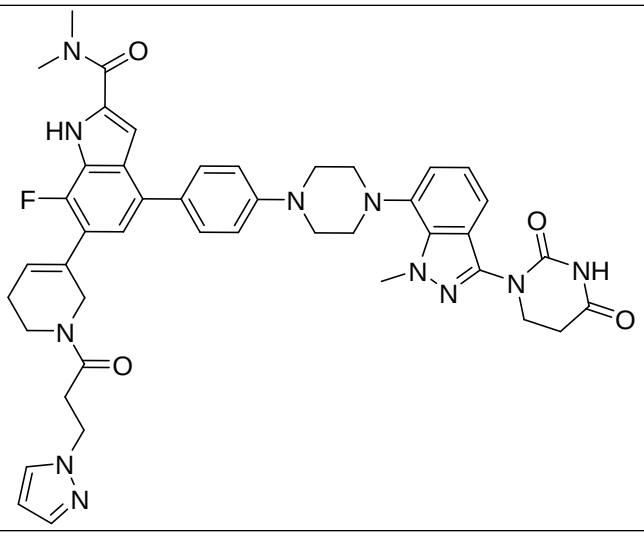
I-796	
I-797	

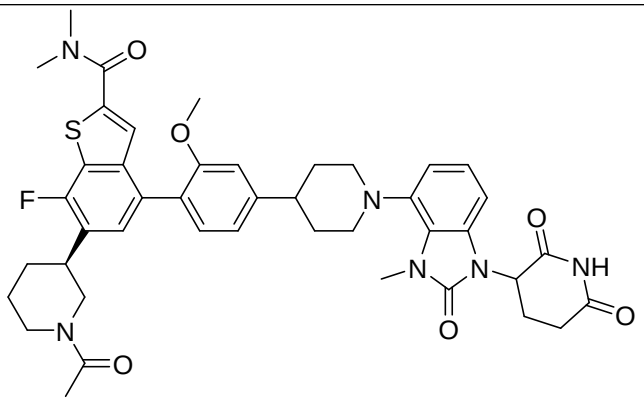
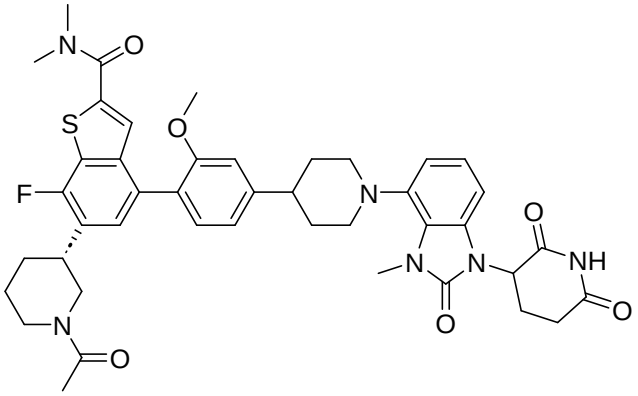
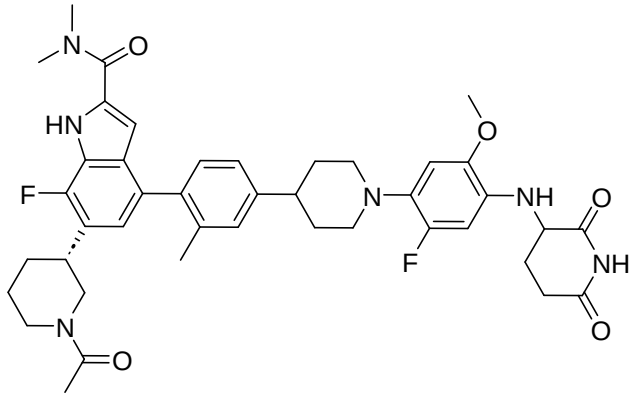
I-798	
I-799	

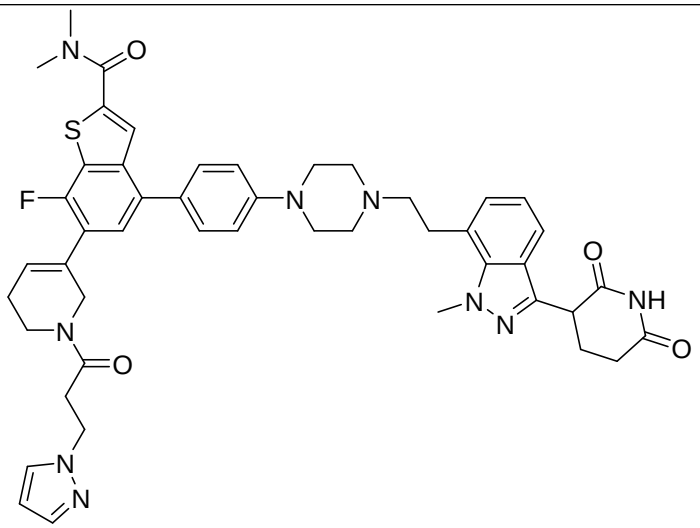
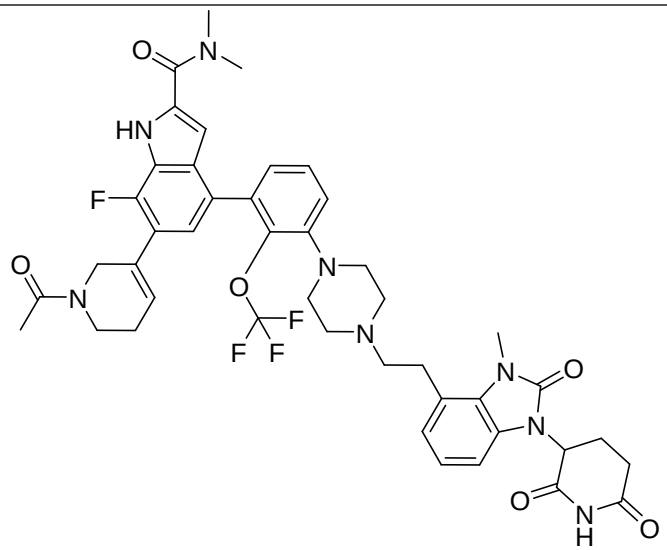
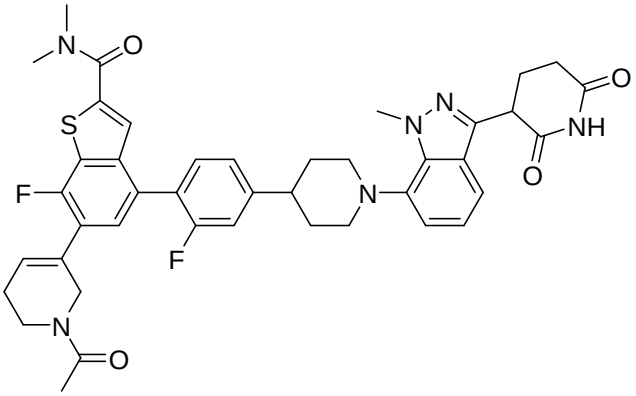
I-800	
I-801	

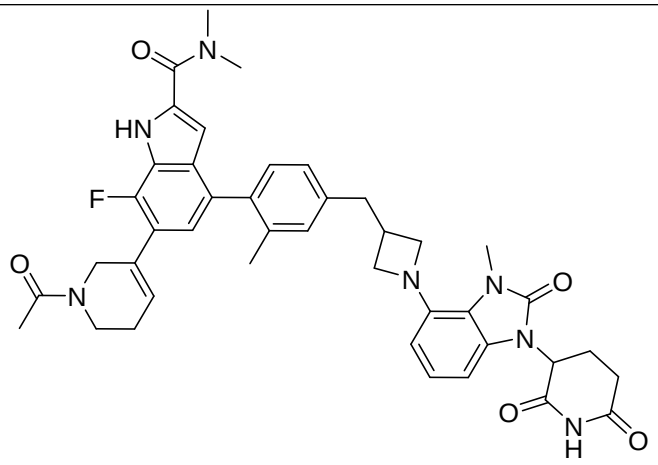
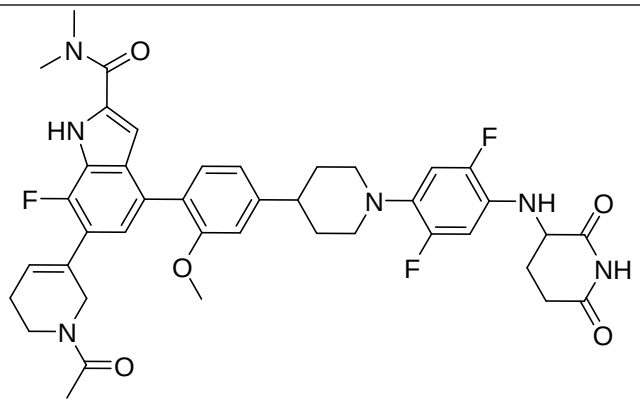
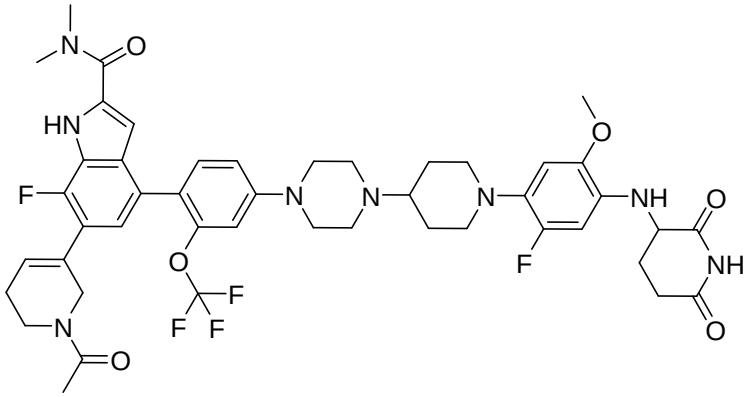
I-802	

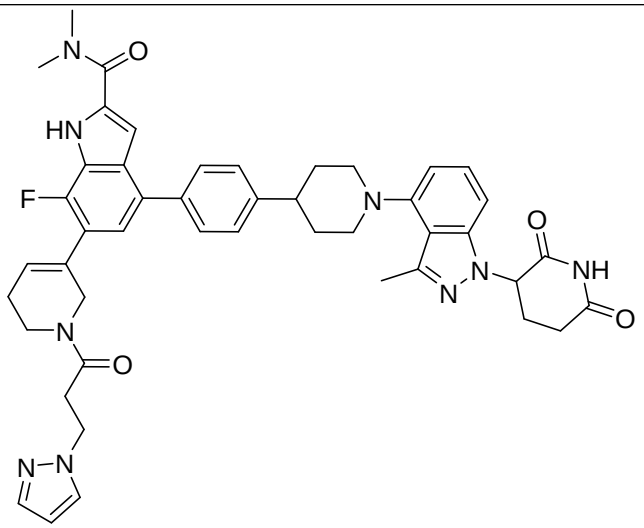
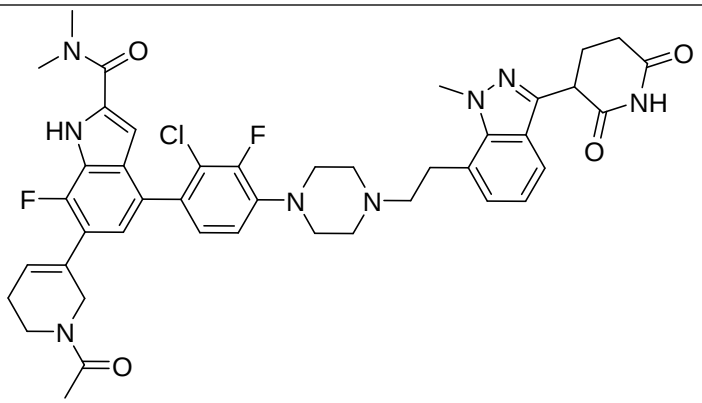
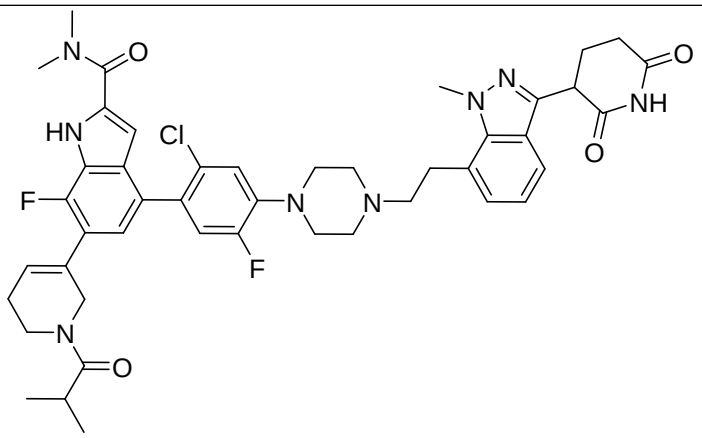
I-#	Estructura
I-803	
I-804	
I-805	
I-806	

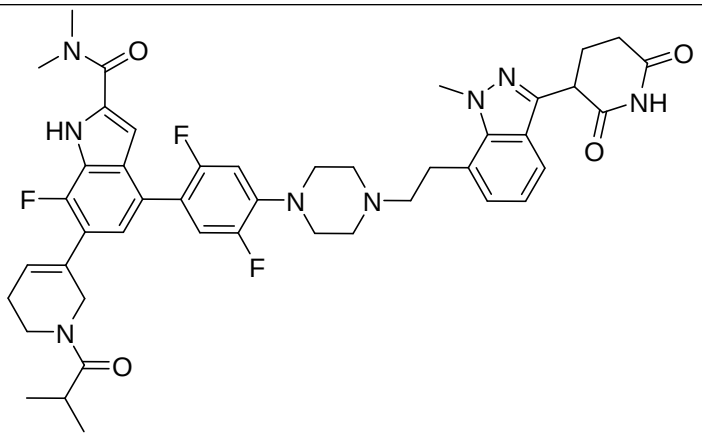
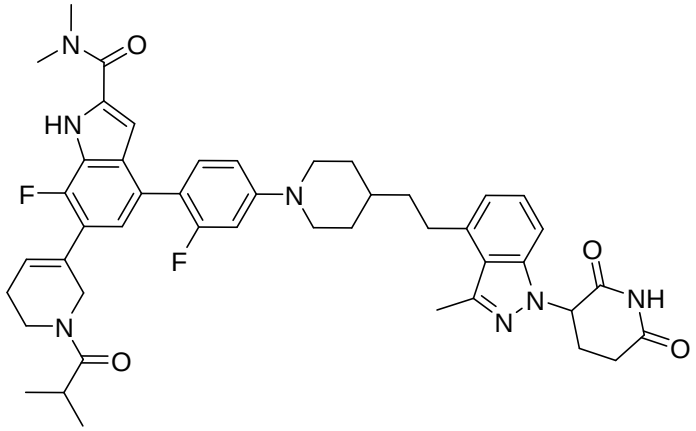
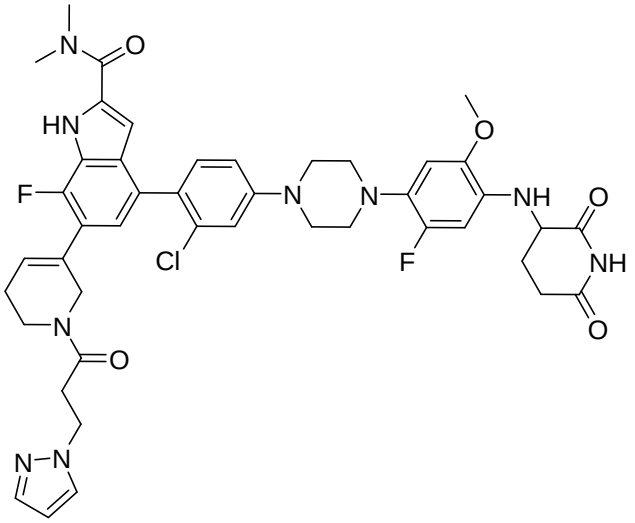
I-807	
I-808	
I-809	

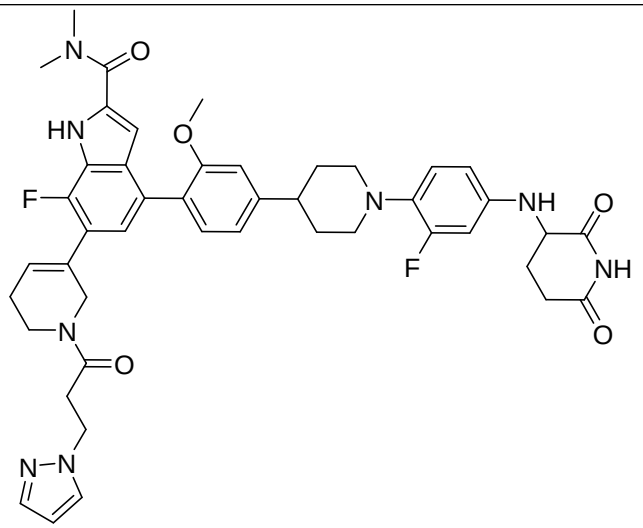
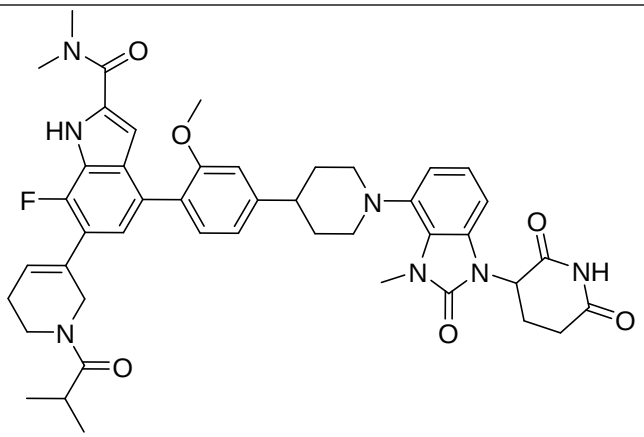
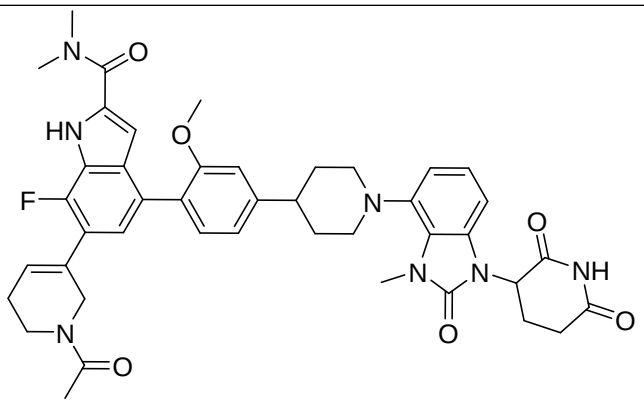
I-810	
I-811	
I-812	

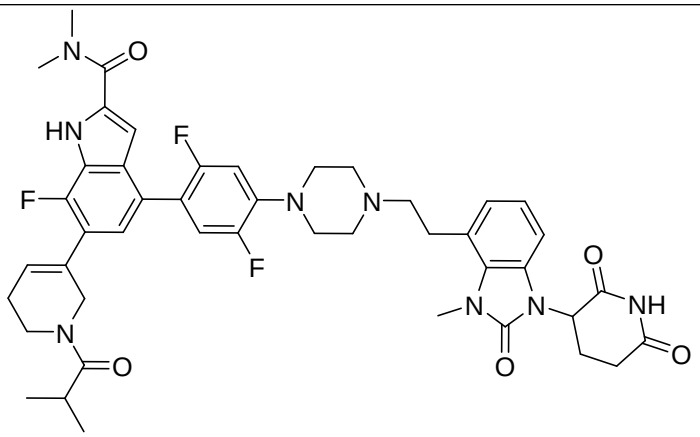
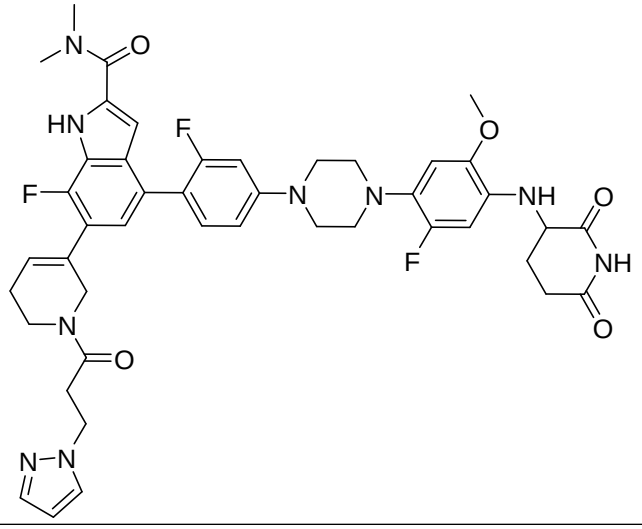
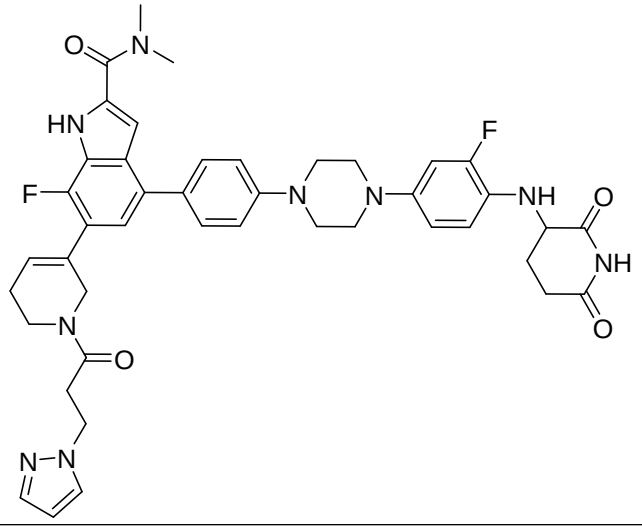
I-813	
I-814	
I-815	

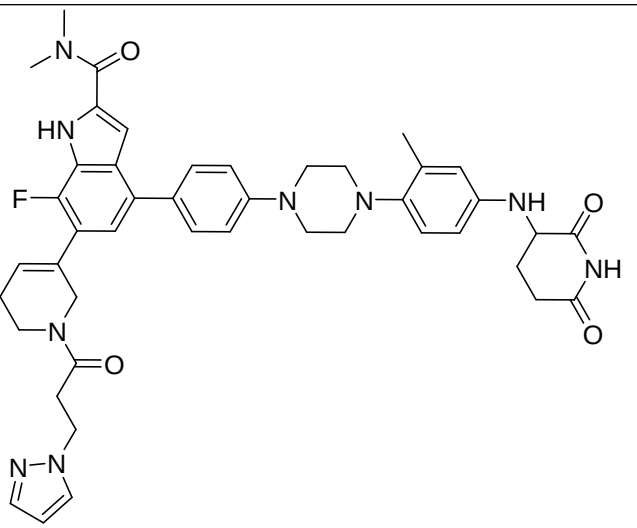
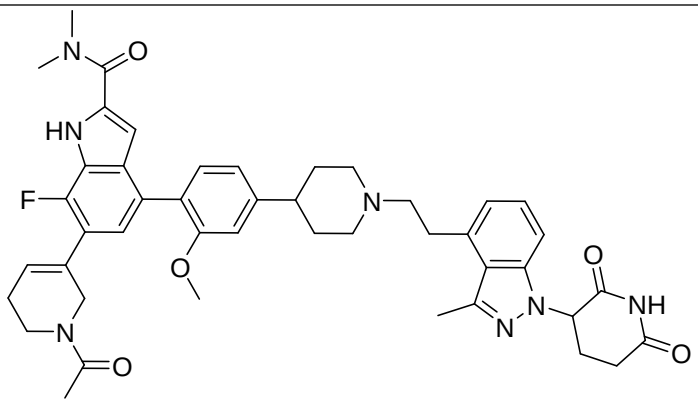
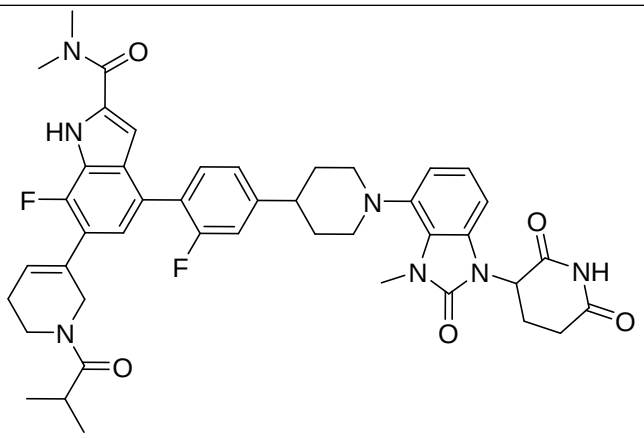
I-816	
I-817	
I-818	

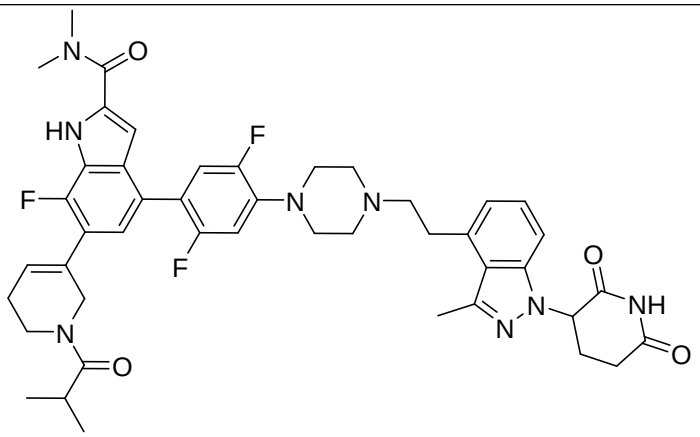
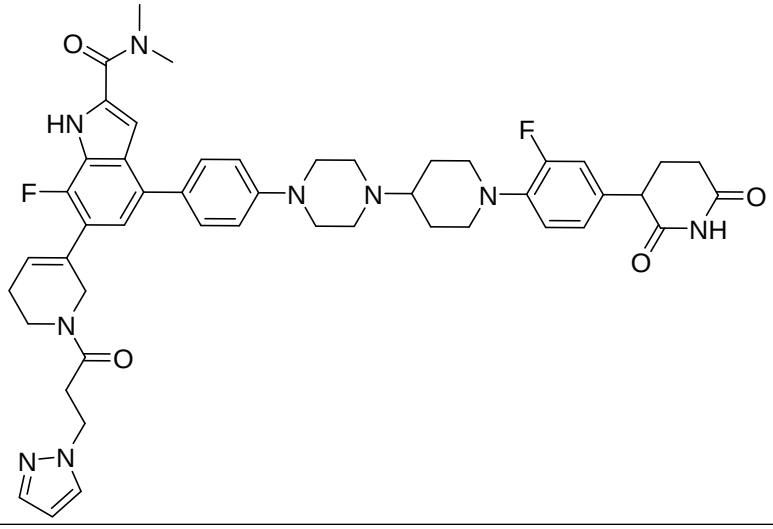
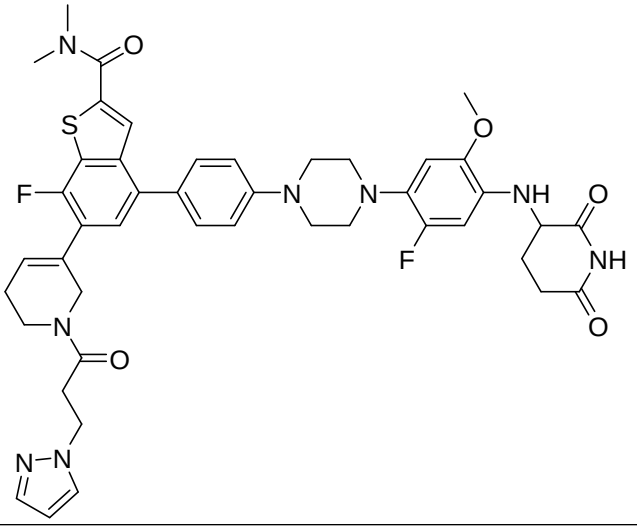
I-819	
I-820	
I-821	

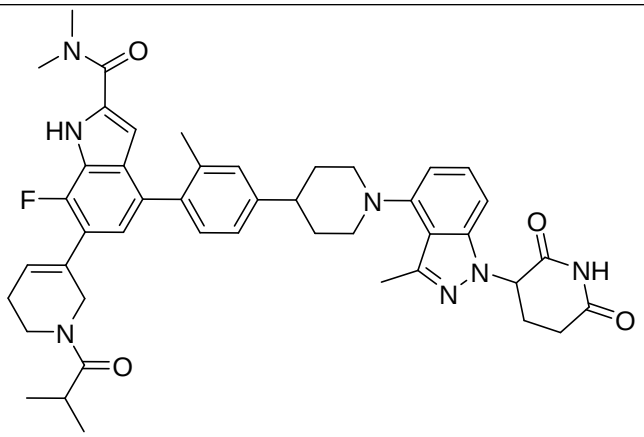
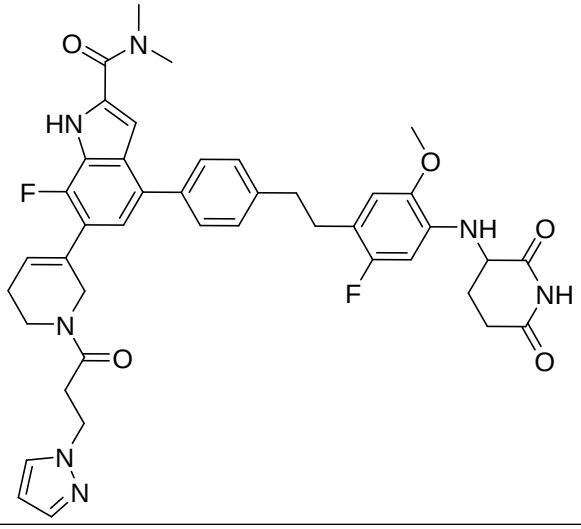
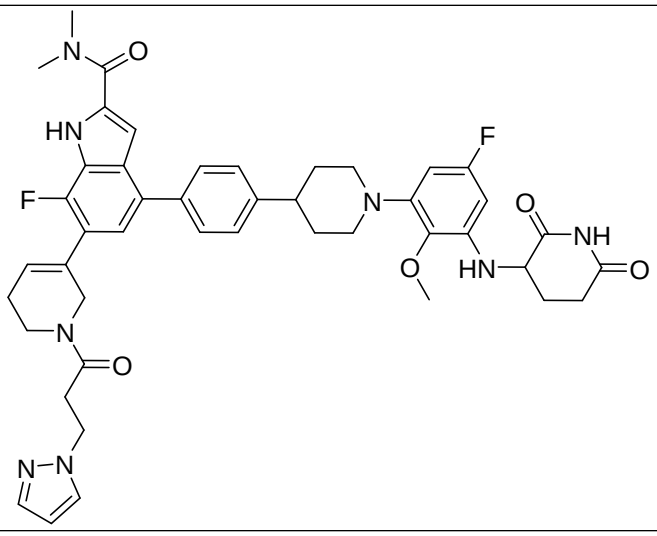
I-822	
I-823	
I-824	

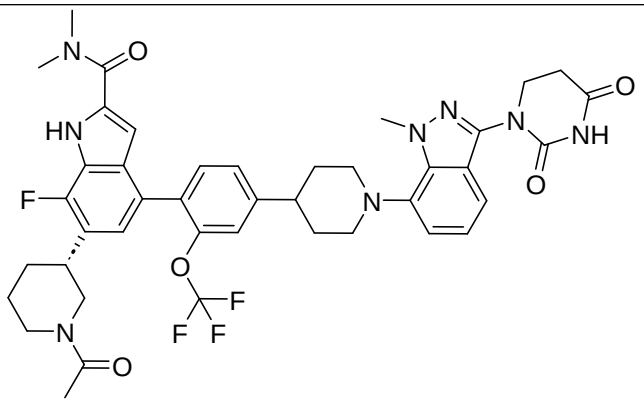
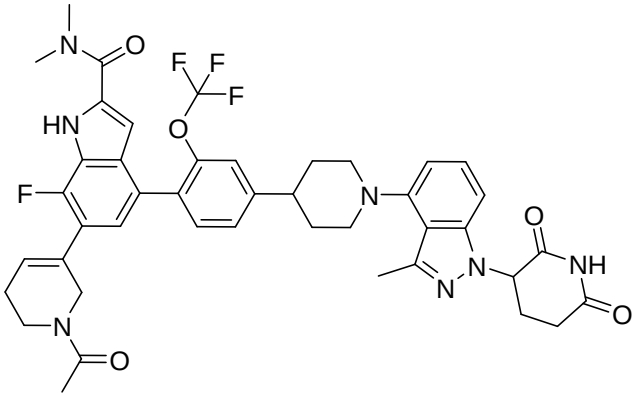
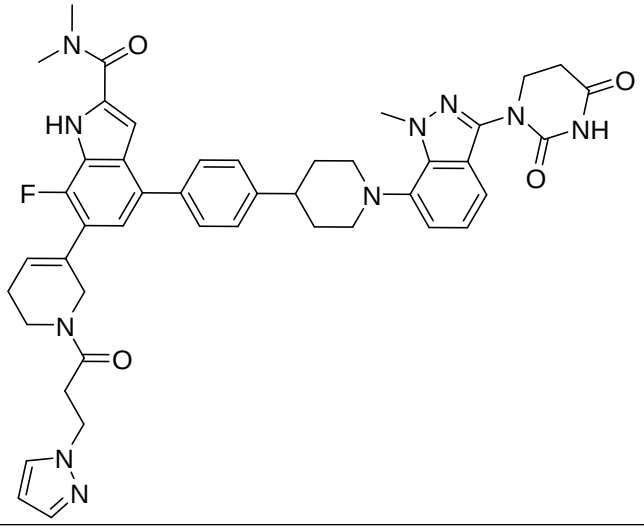
I-825	
I-826	
I-827	

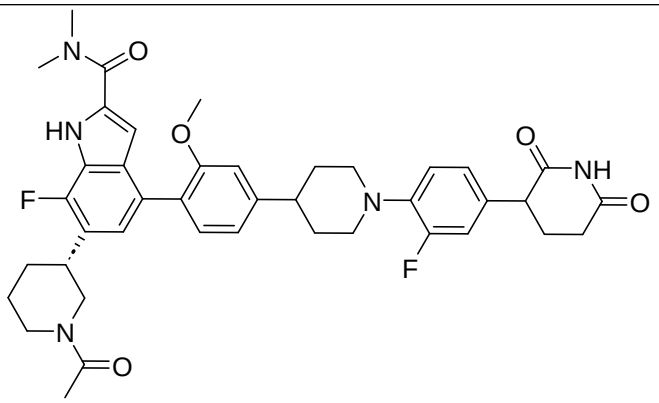
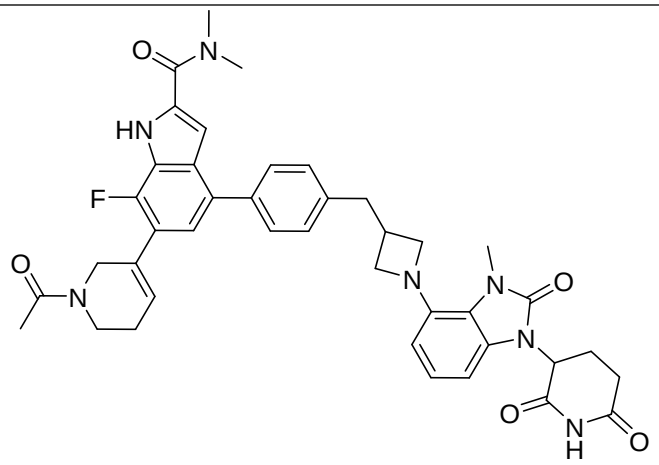
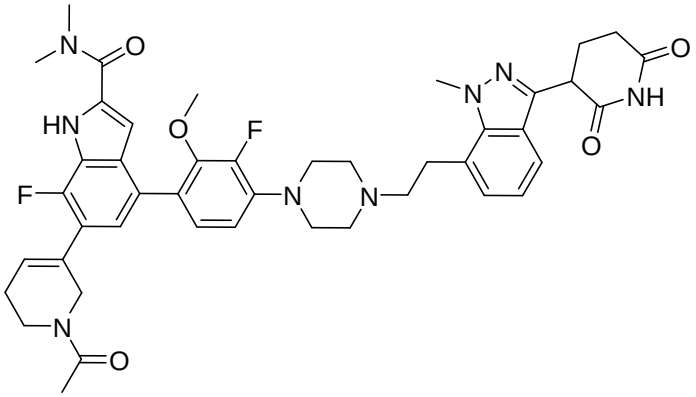
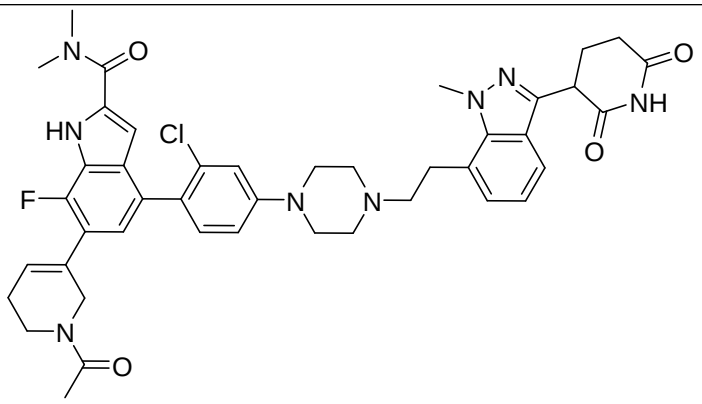
I-828	
I-829	
I-830	

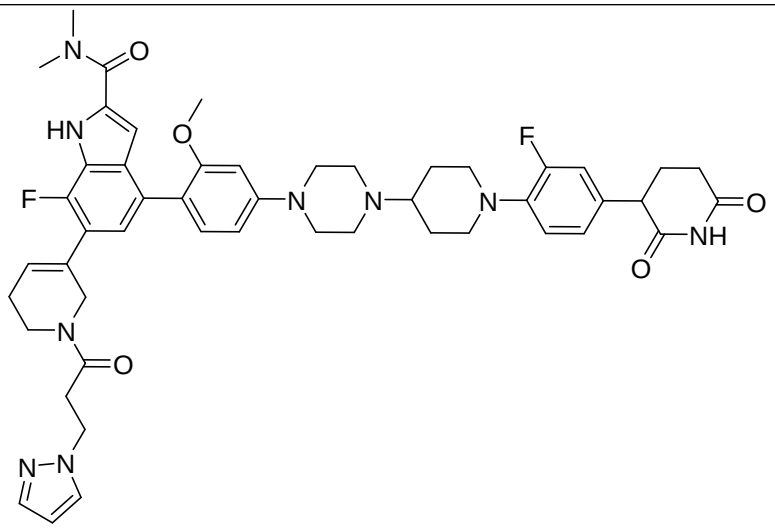
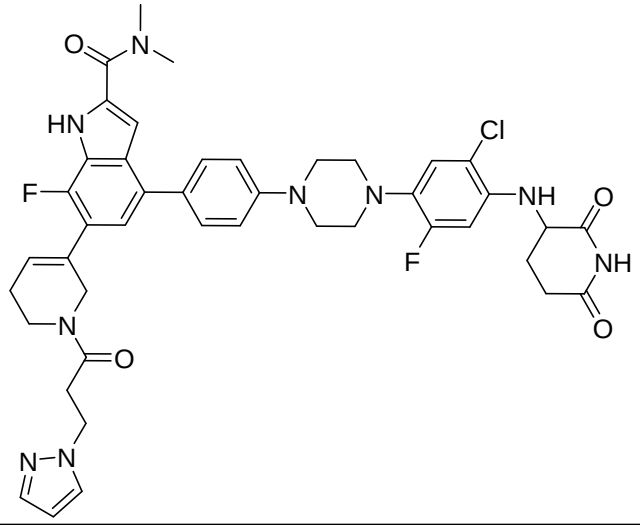
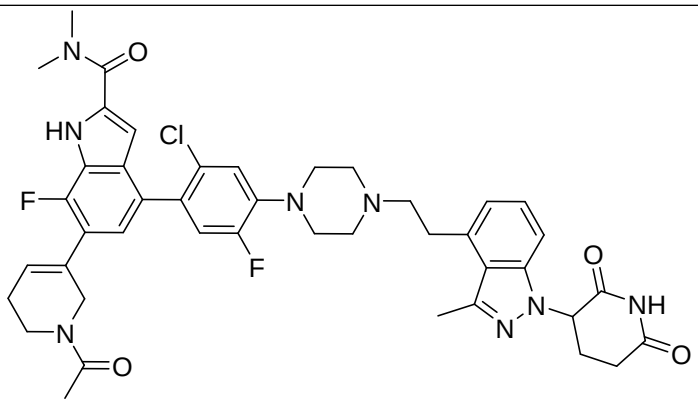
I-831	
I-832	
I-833	

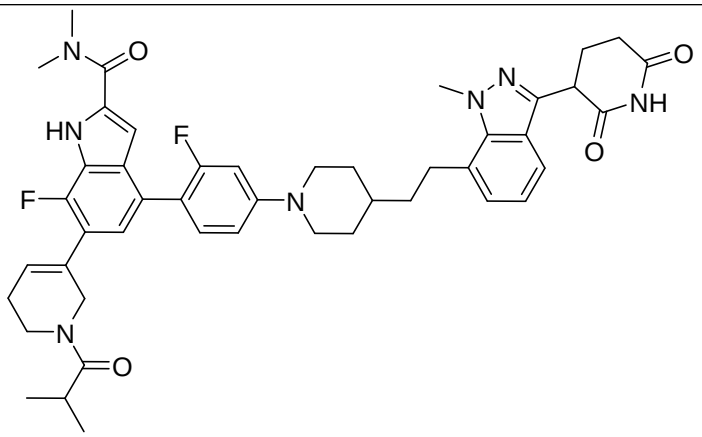
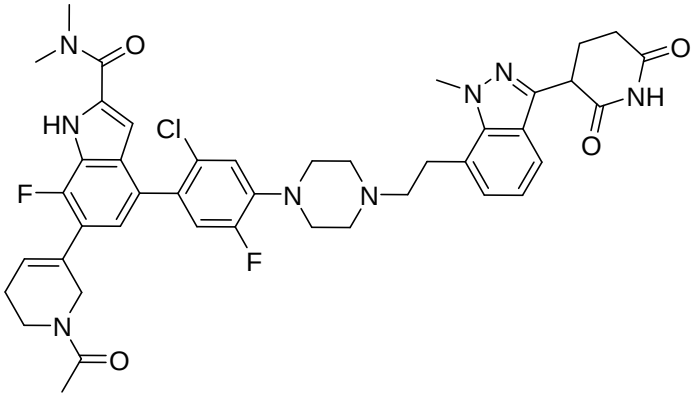
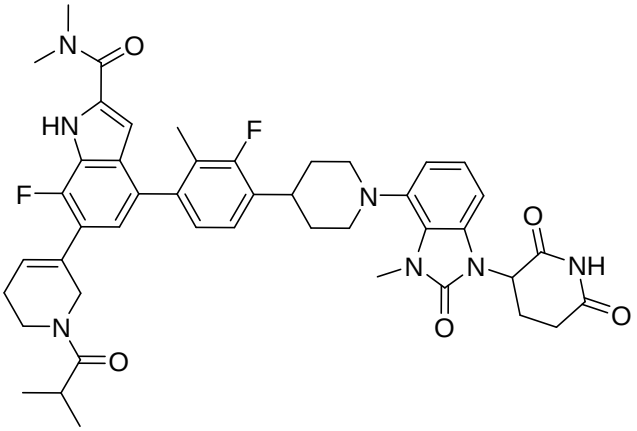
I-834	
I-835	
I-836	

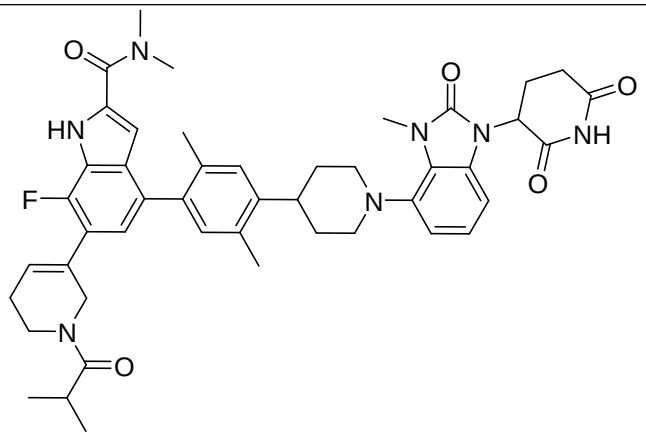
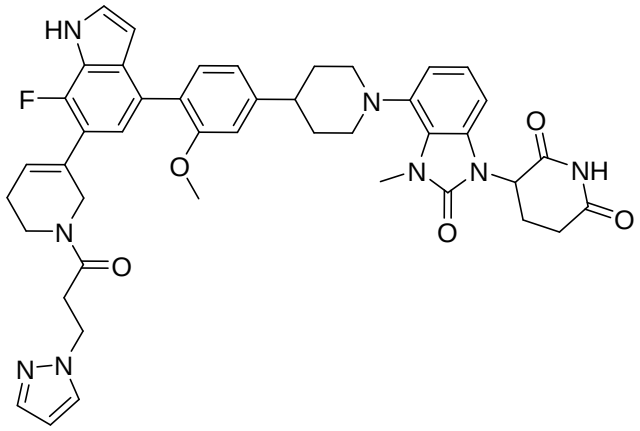
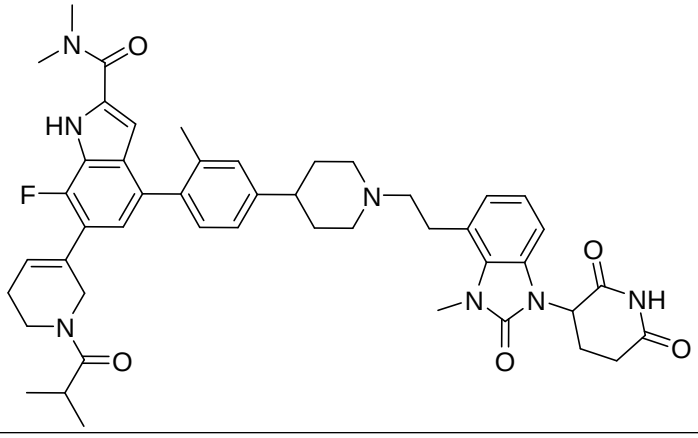
I-837	
I-838	
I-839	

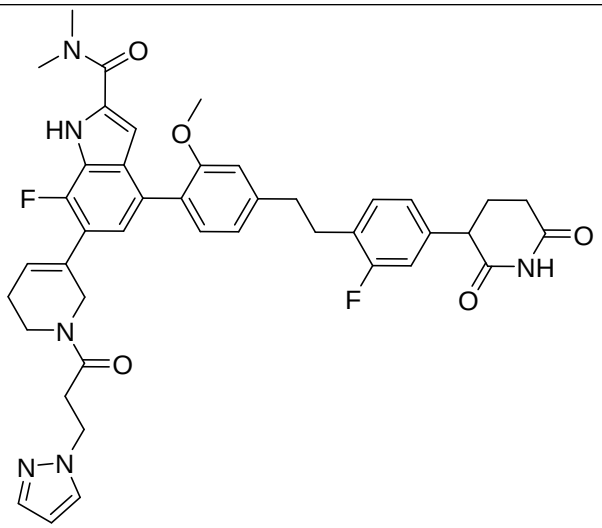
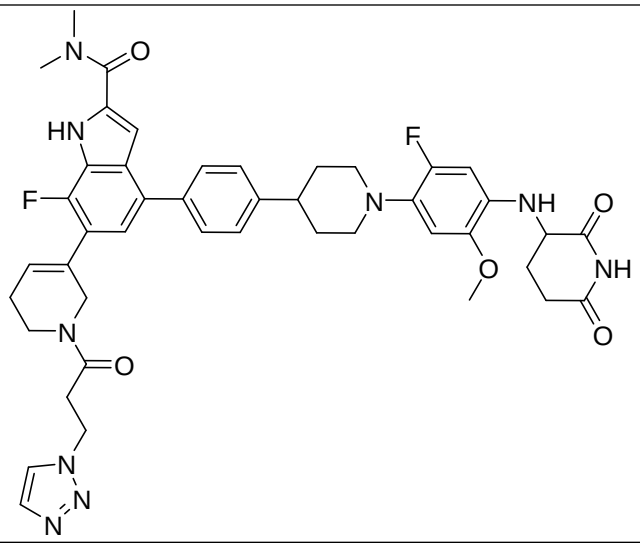
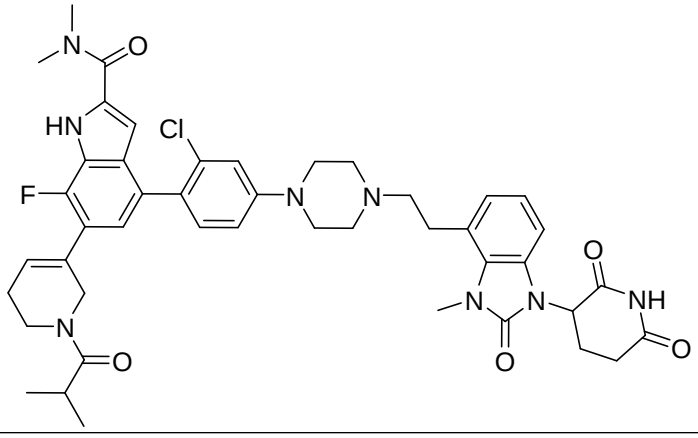
I-840	
I-841	
I-842	

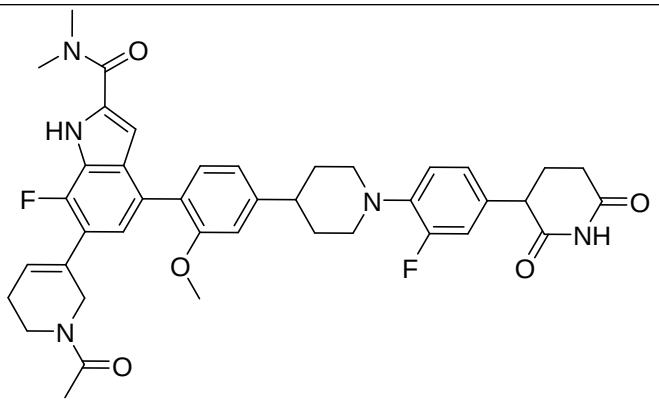
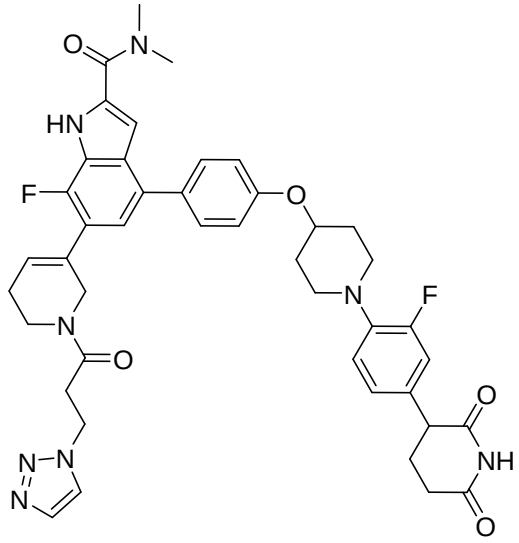
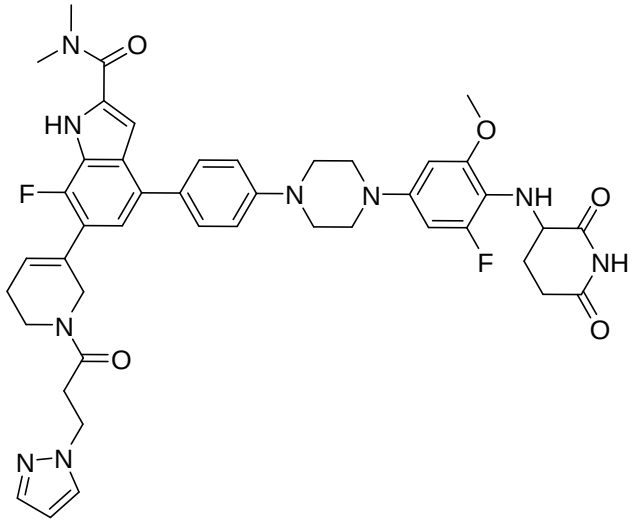
I-843	
I-844	
I-845	
I-846	

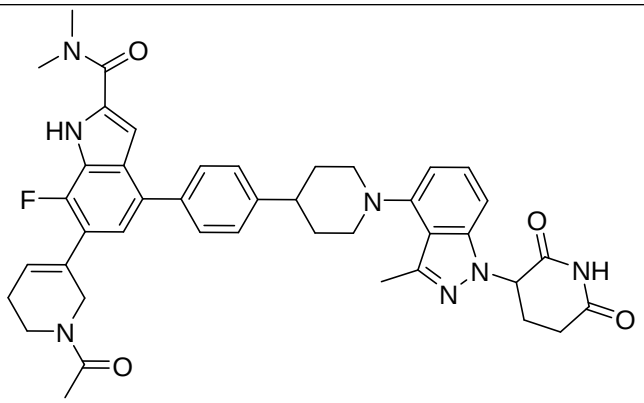
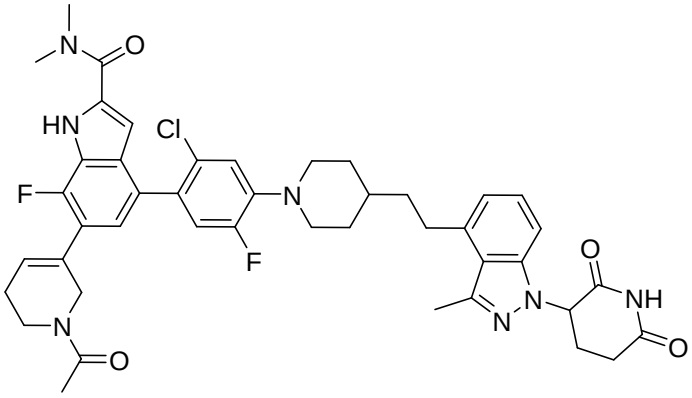
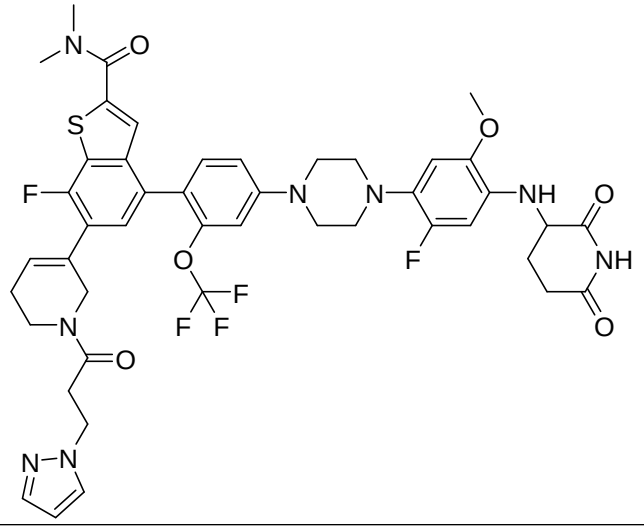
I-847	
I-848	
I-849	

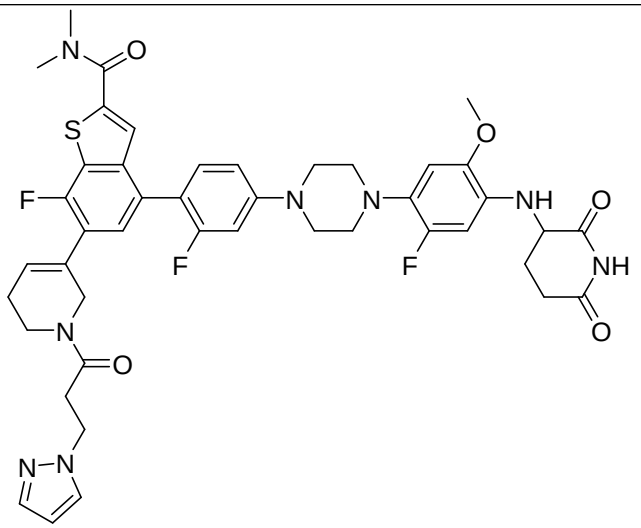
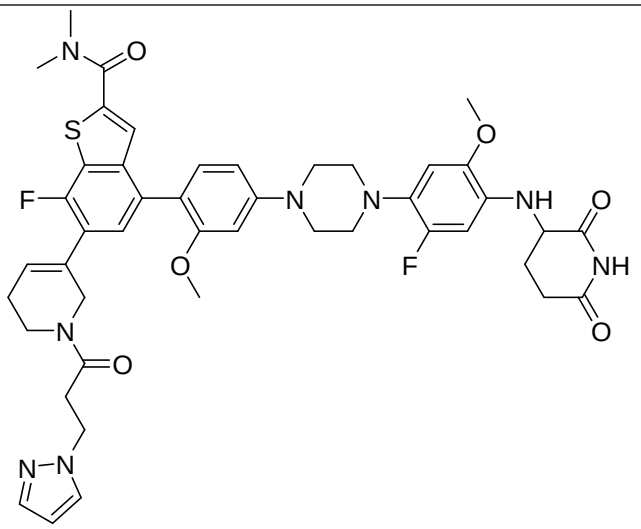
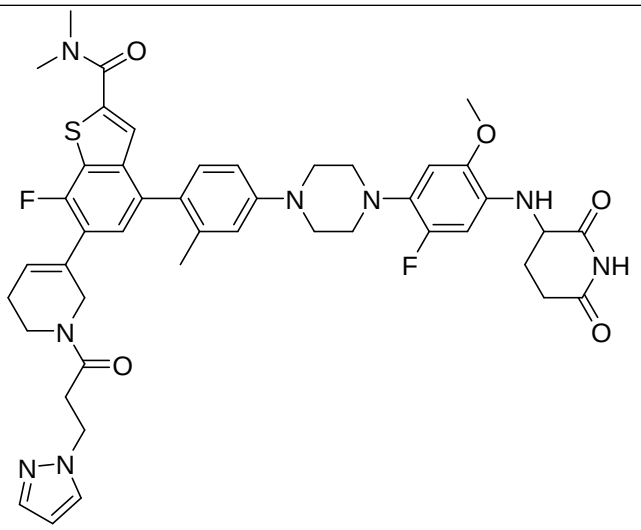
I-850	
I-851	
I-852	

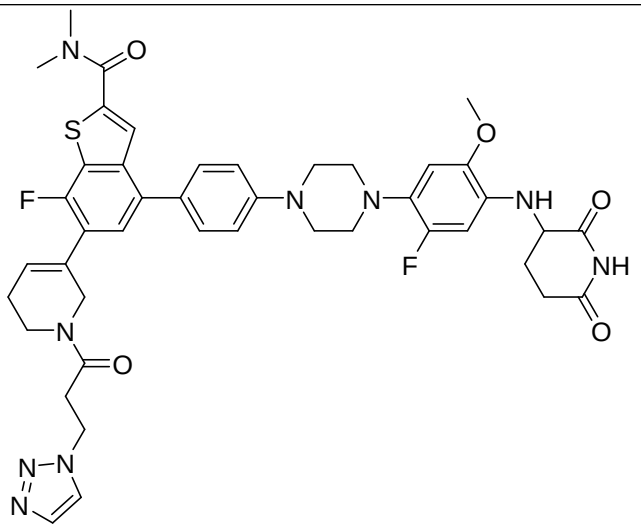
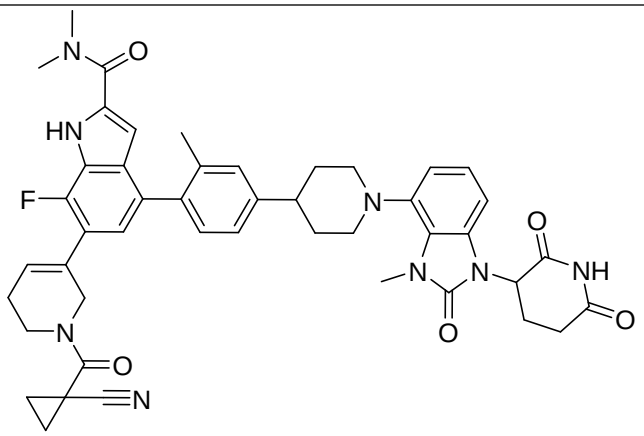
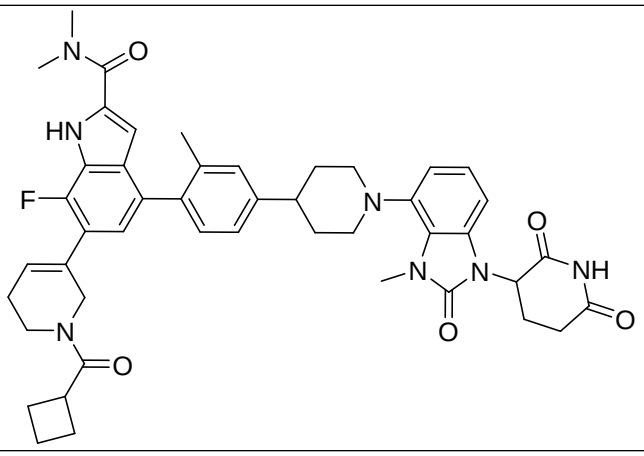
I-853	
I-854	
I-855	

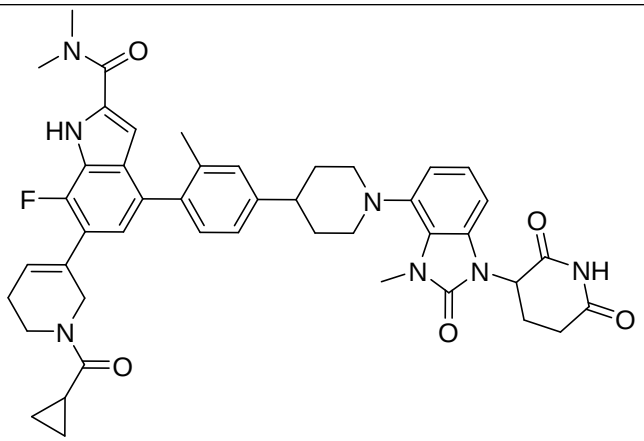
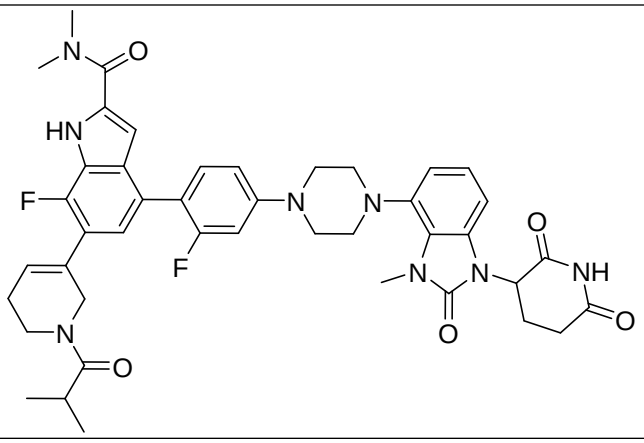
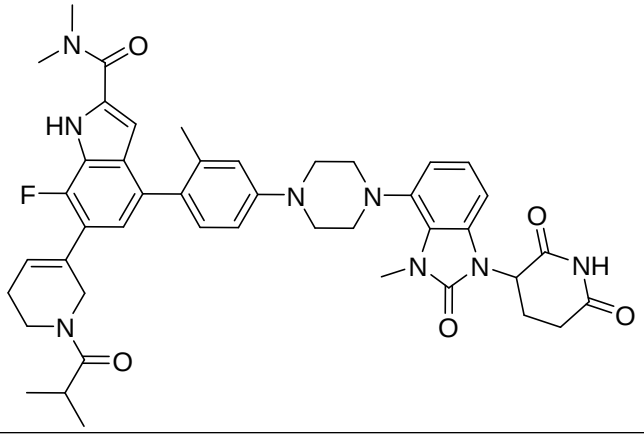
I-856	
I-857	
I-858	

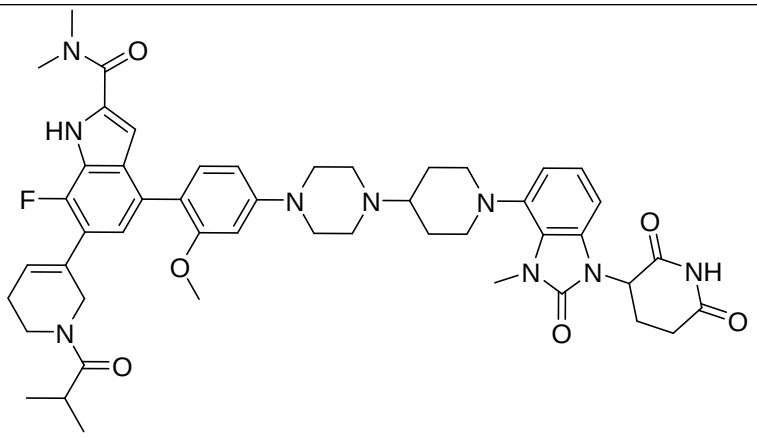
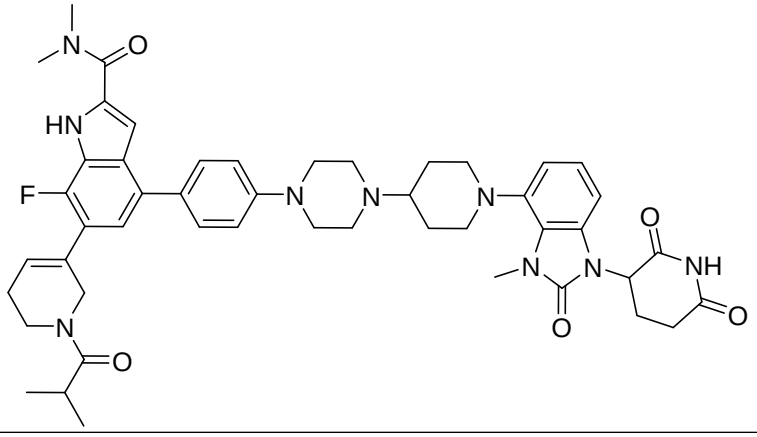
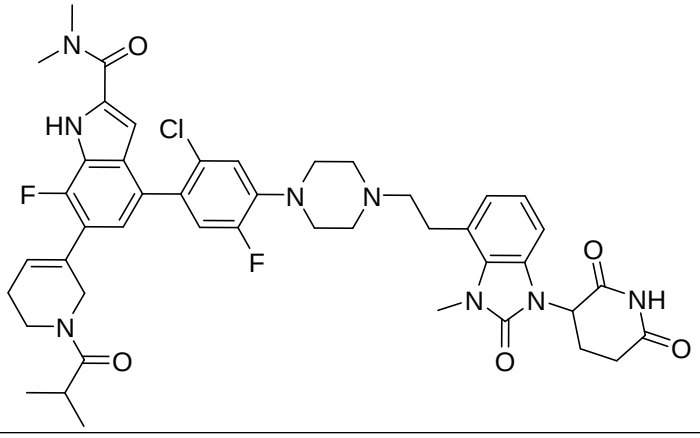
I-859	
I-860	
I-861	

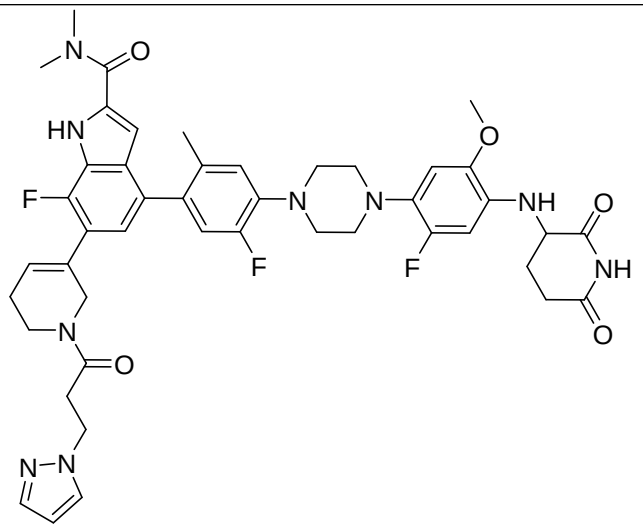
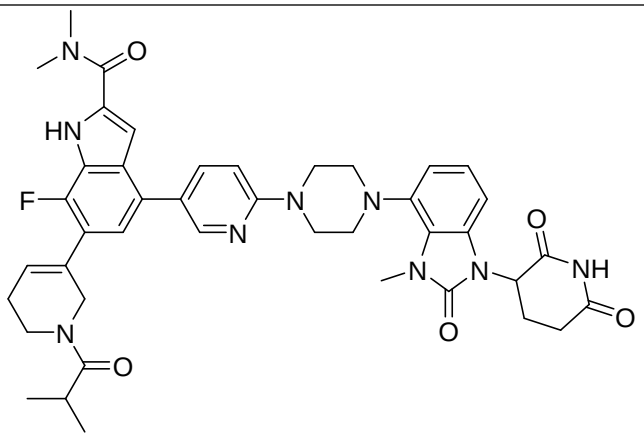
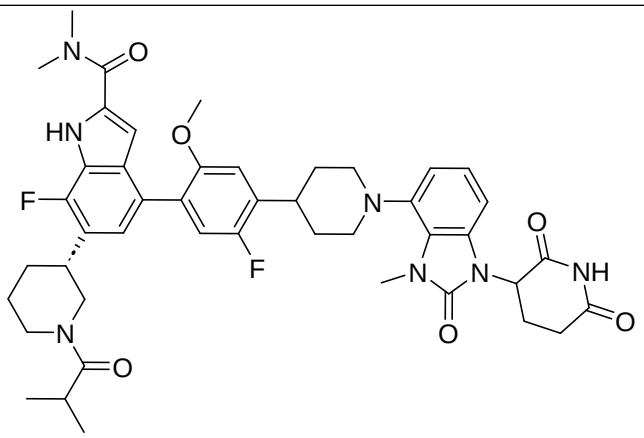
I-862	
I-863	
I-864	

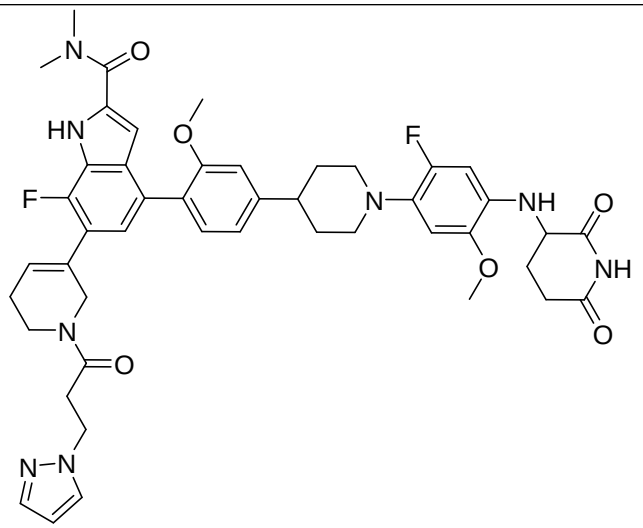
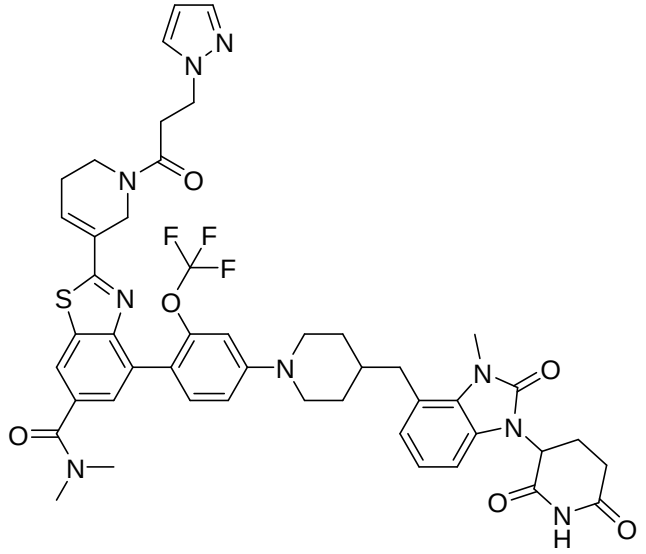
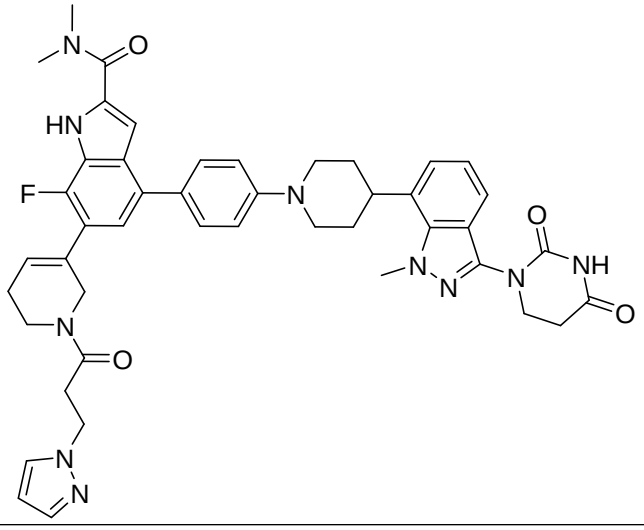
I-865	
I-866	
I-867	

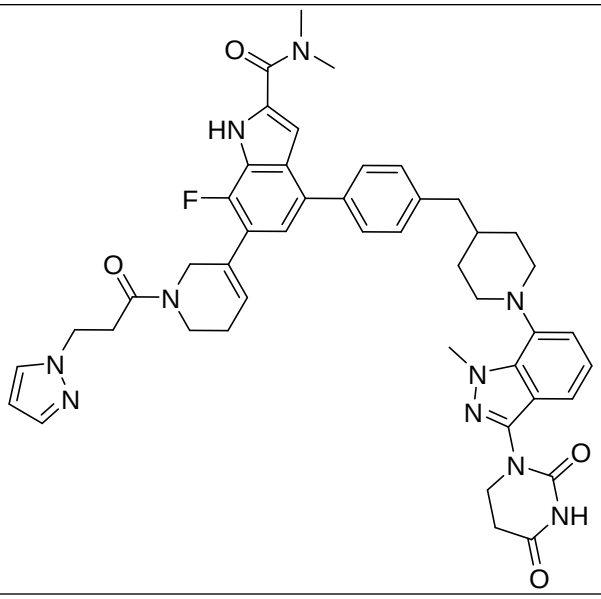
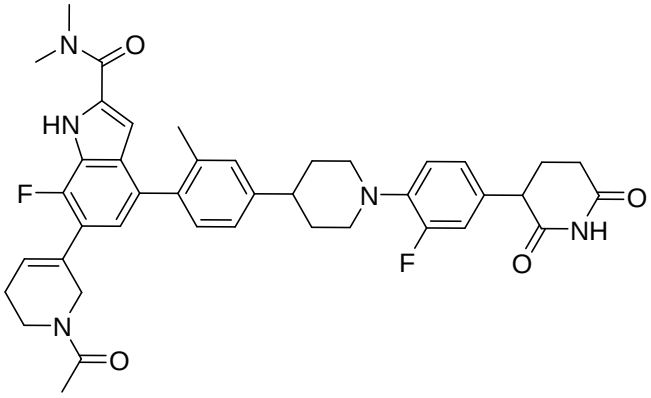
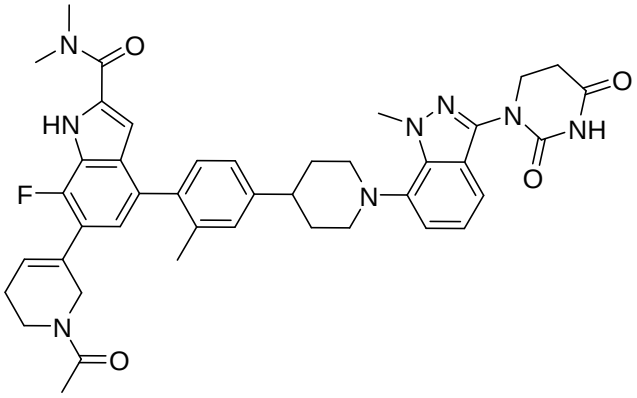
I-868	
I-869	
I-870	

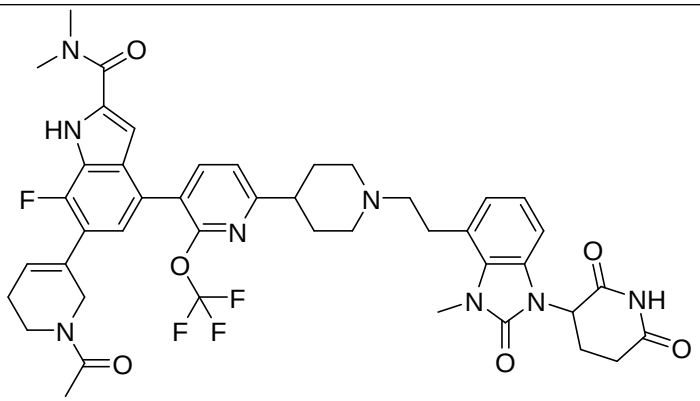
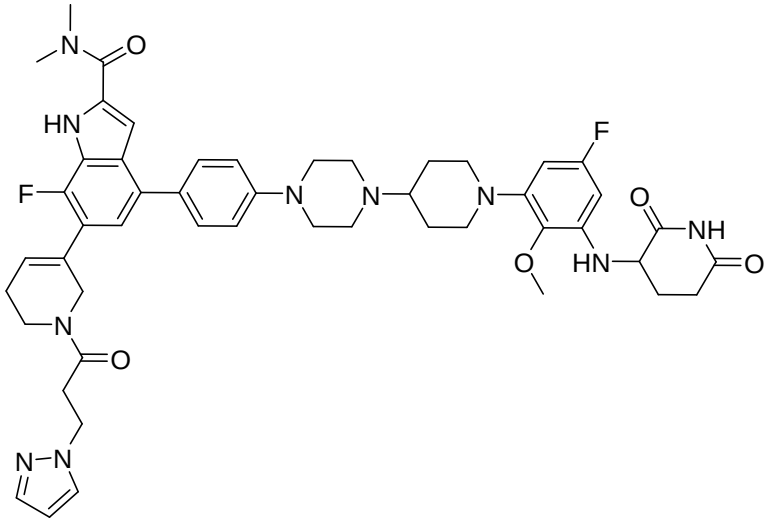
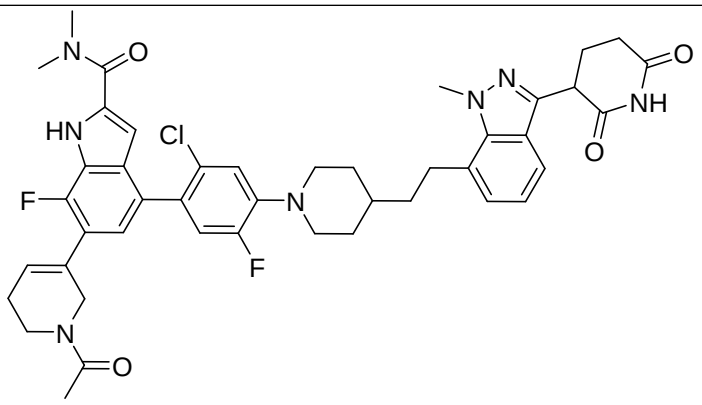
I-871	
I-872	
I-873	

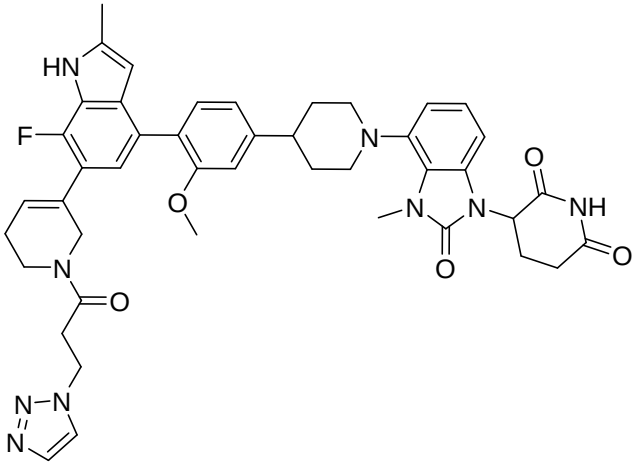
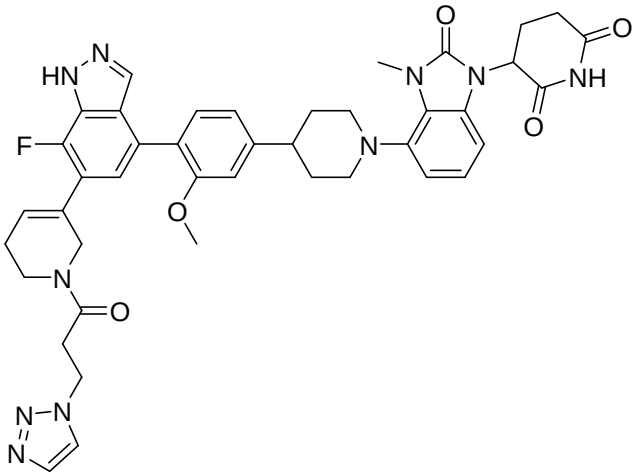
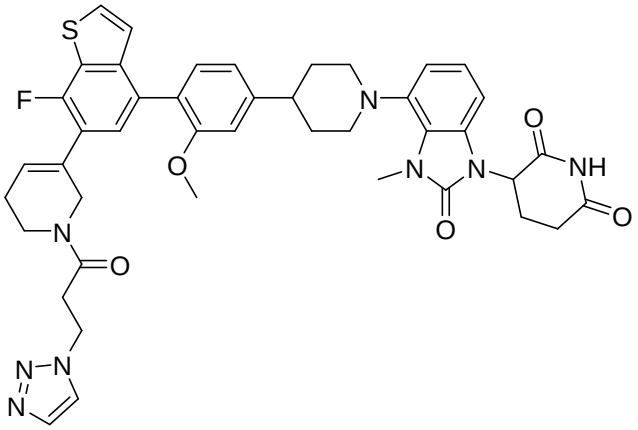
I-874	
I-875	
I-876	

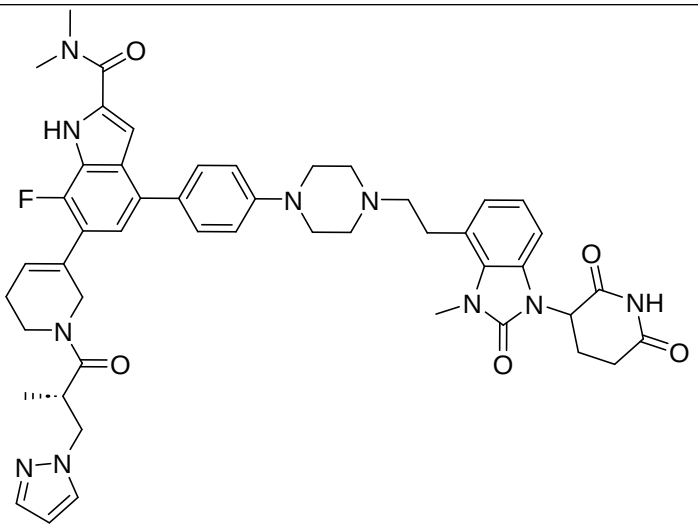
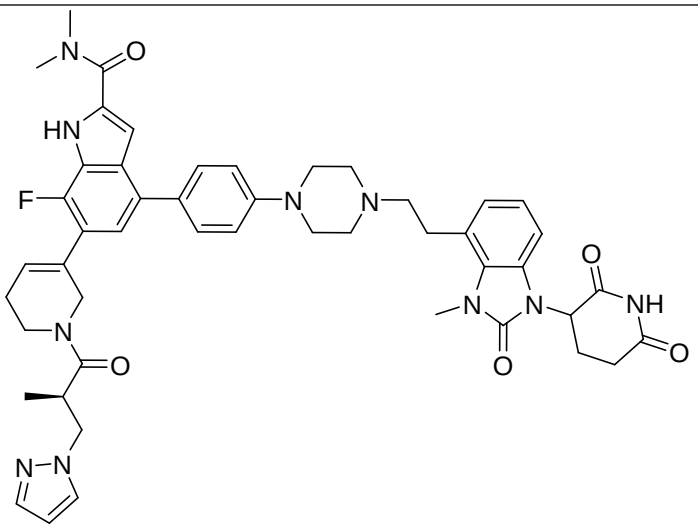
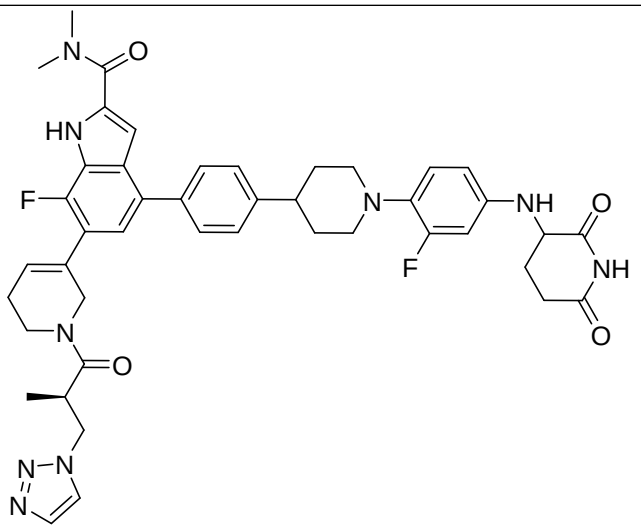
I-877	
I-878	
I-879	

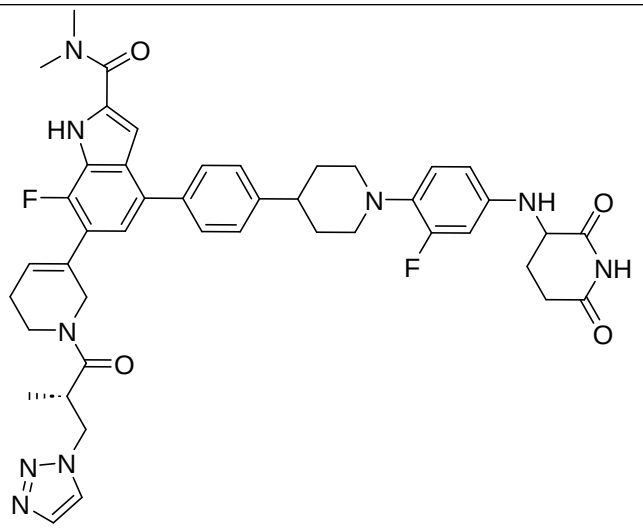
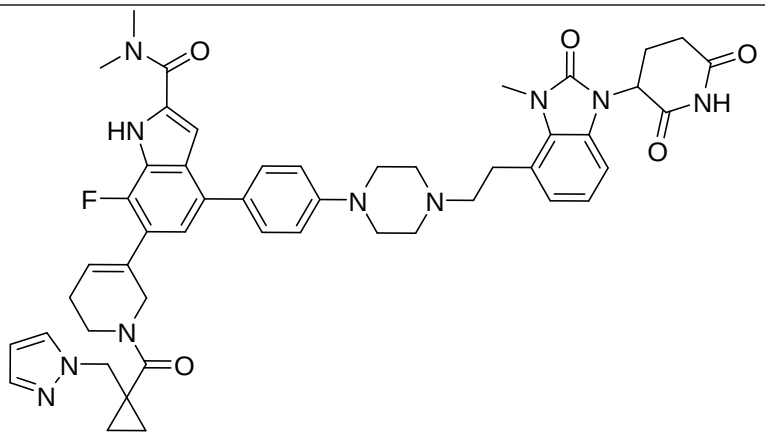
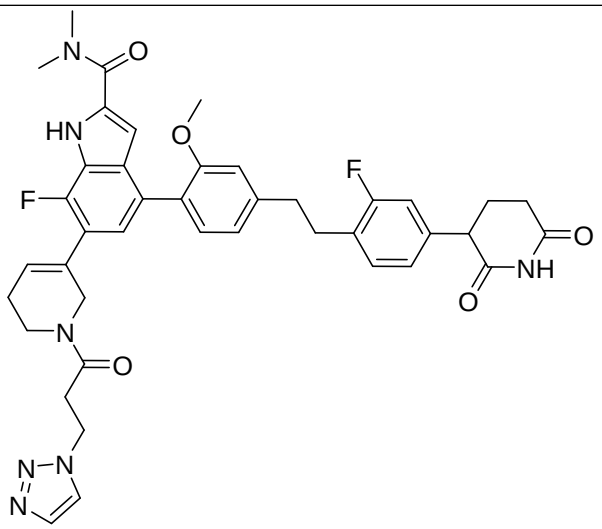
I-880	
I-881	
I-882	

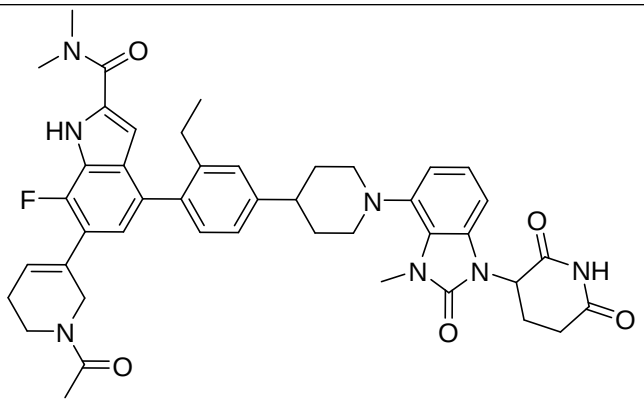
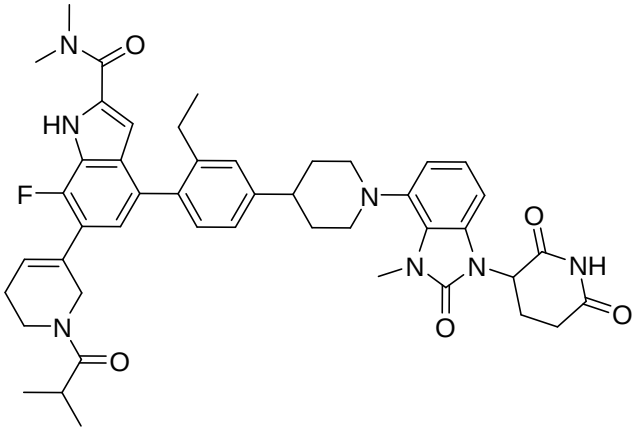
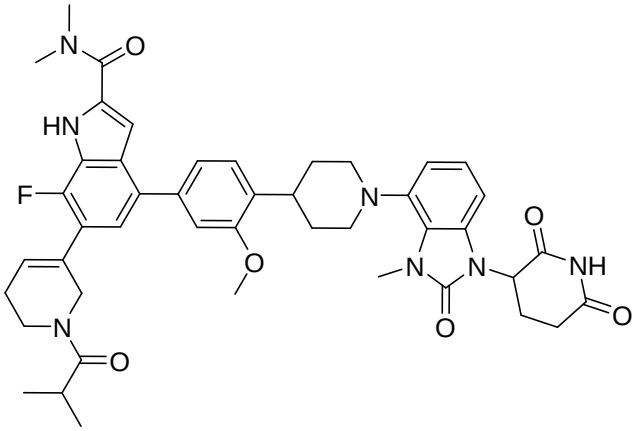
I-883	
I-884	
I-885	

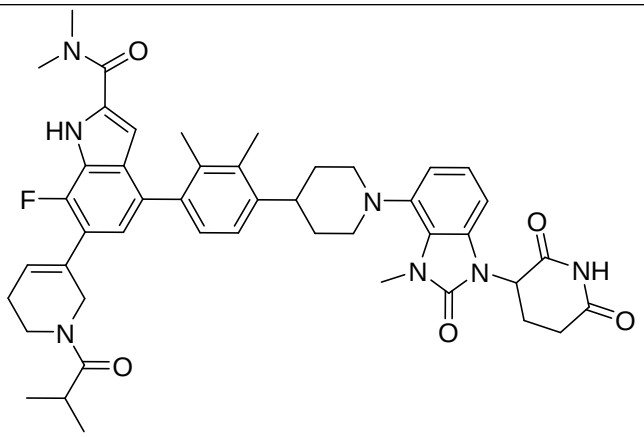
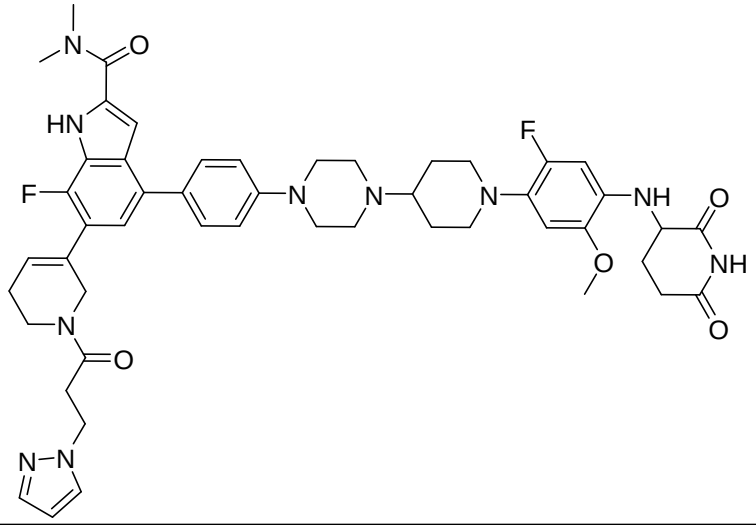
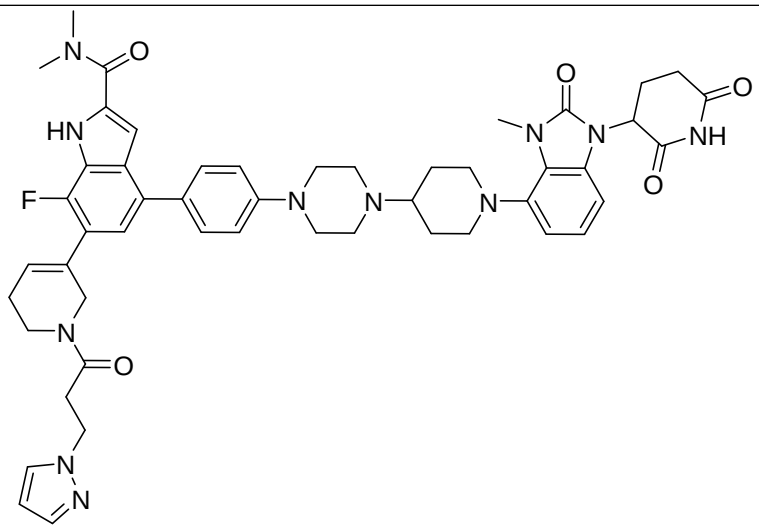
I-886	
I-887	
I-888	

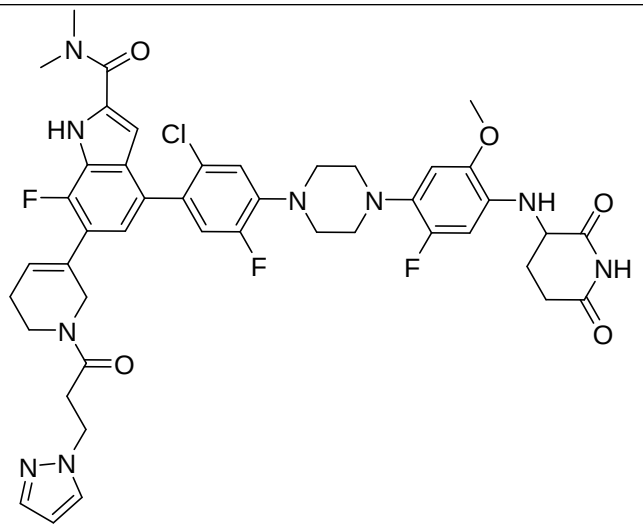
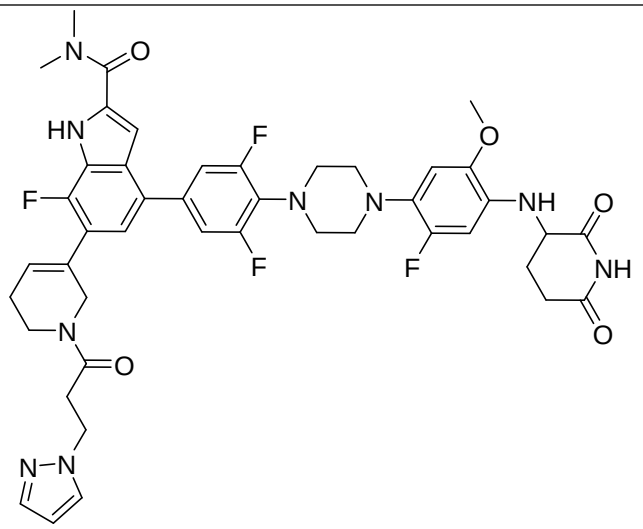
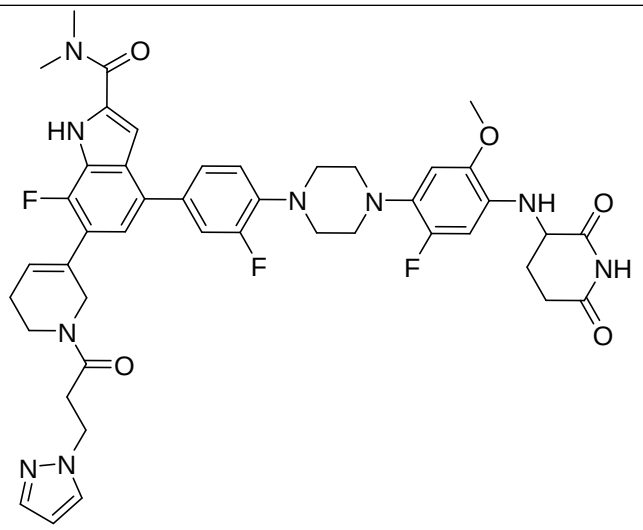
I-889	
I-890	
I-891	

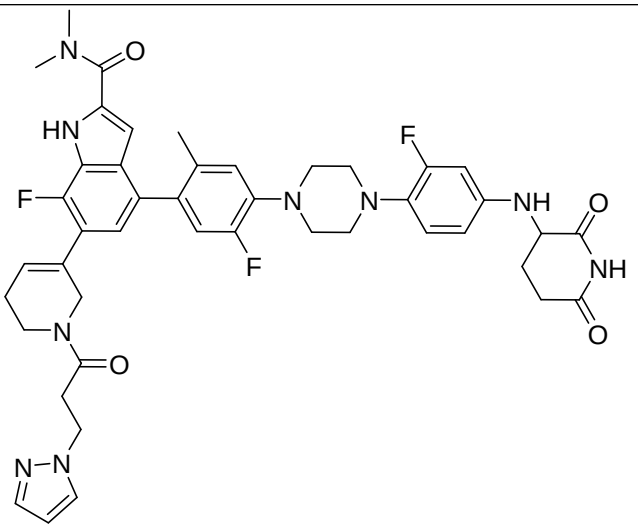
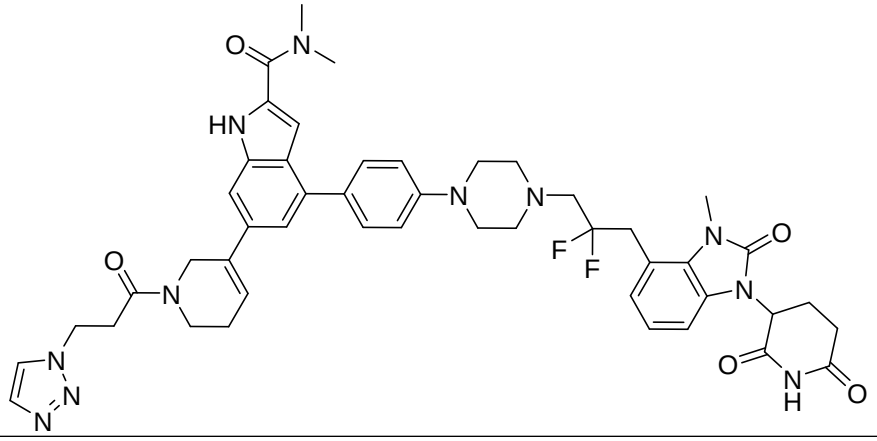
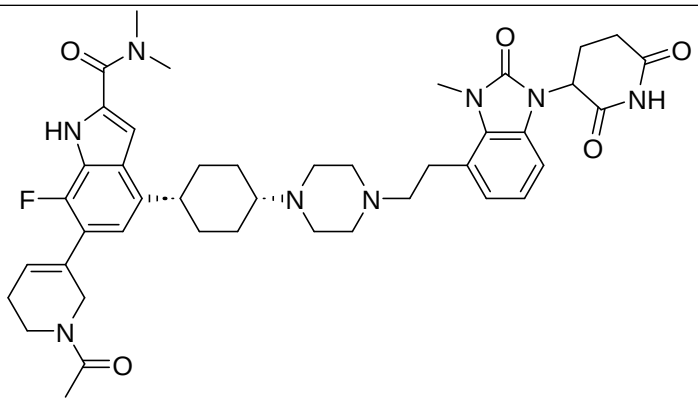
I-892	
I-893	
I-894	

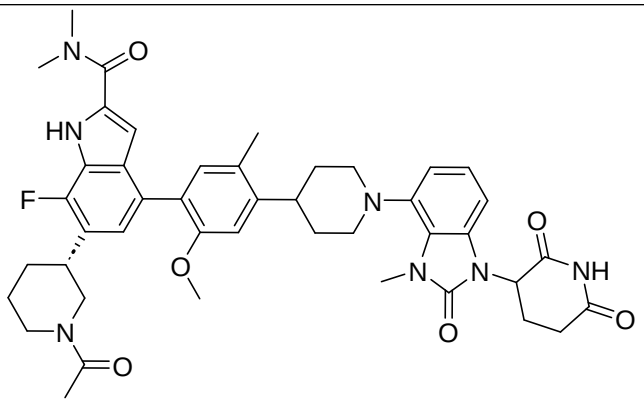
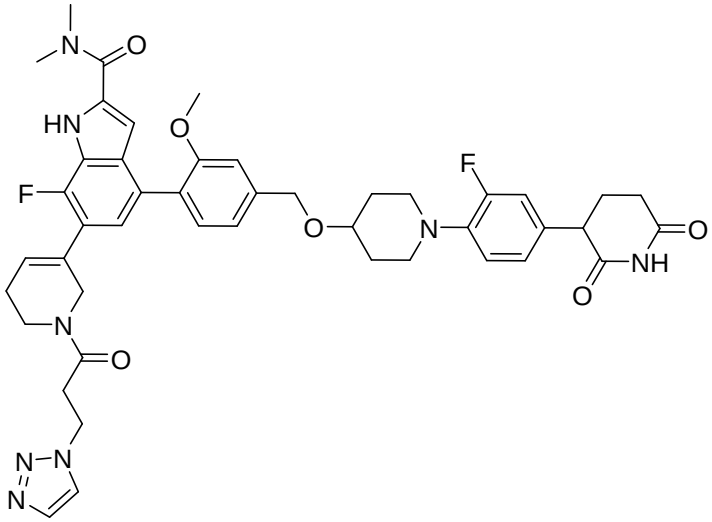
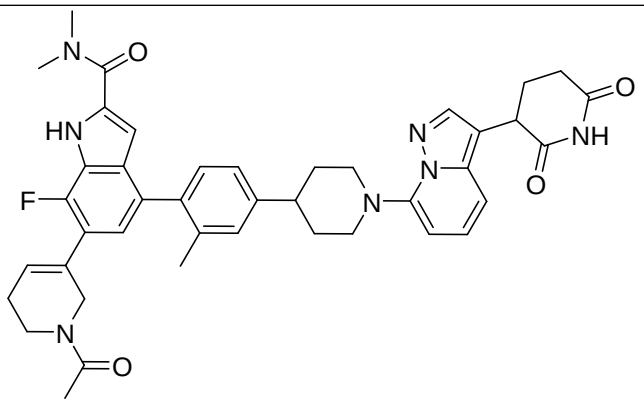
I-895	
I-896	
I-897	

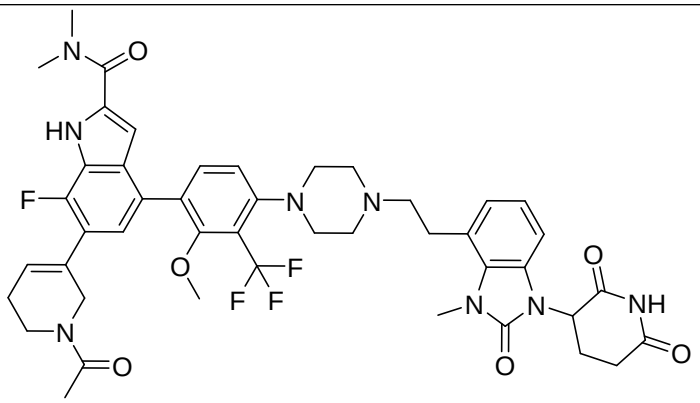
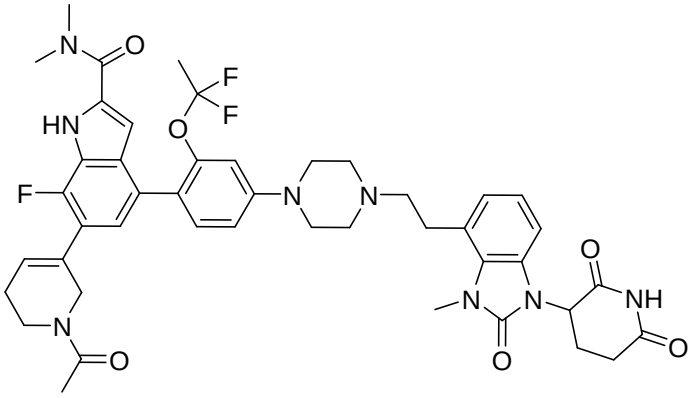
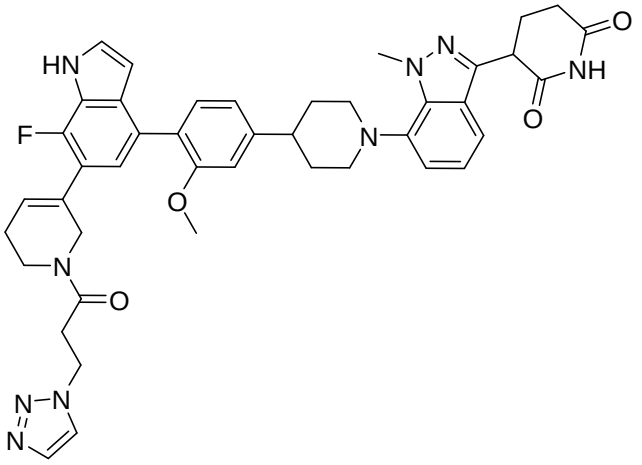
I-898	
I-899	
I-900	

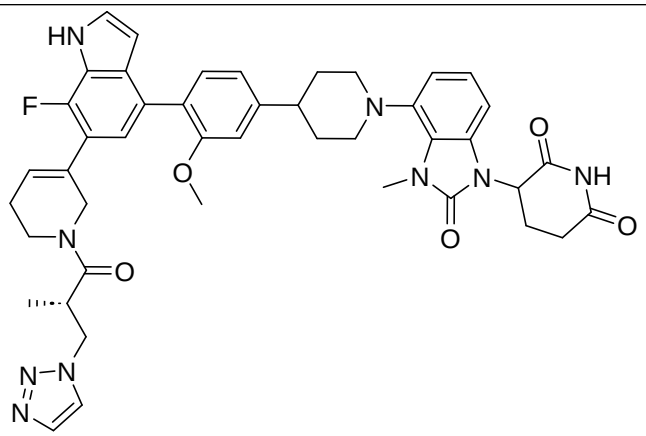
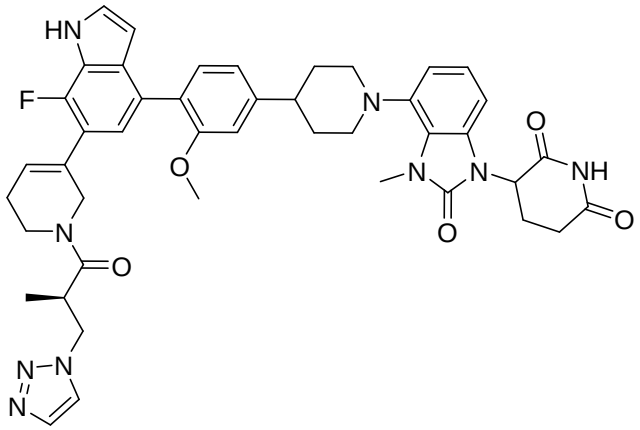
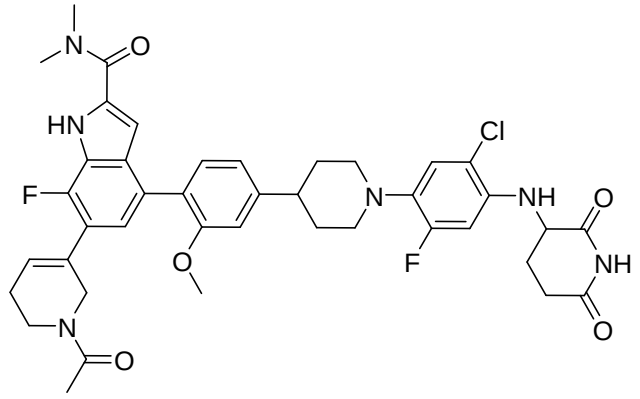
I-901	
I-902	
I-903	

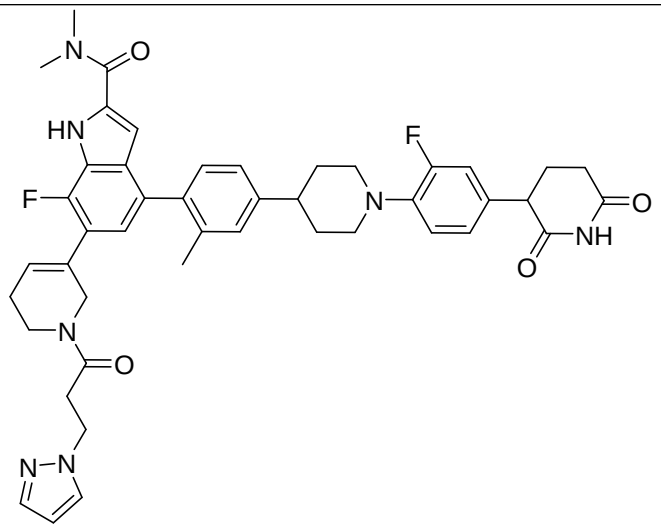
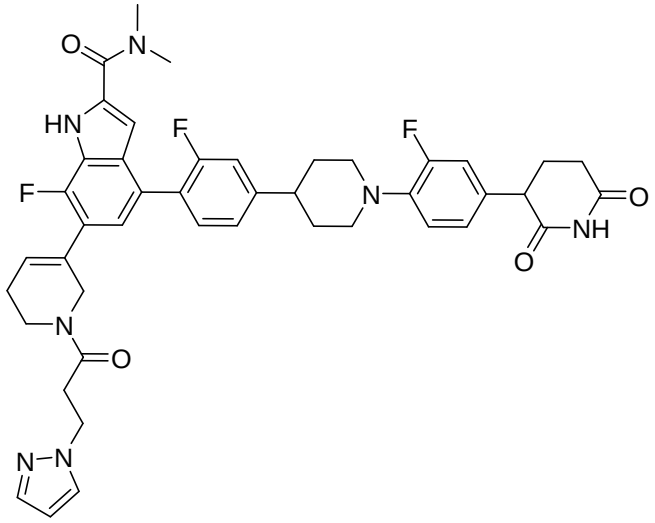
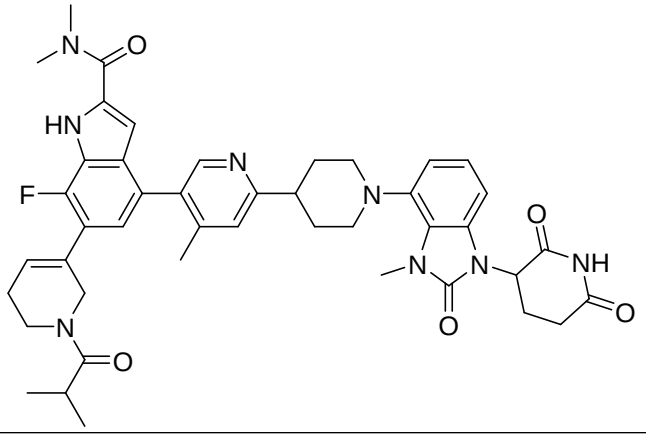
I-904	
I-905	
I-906	

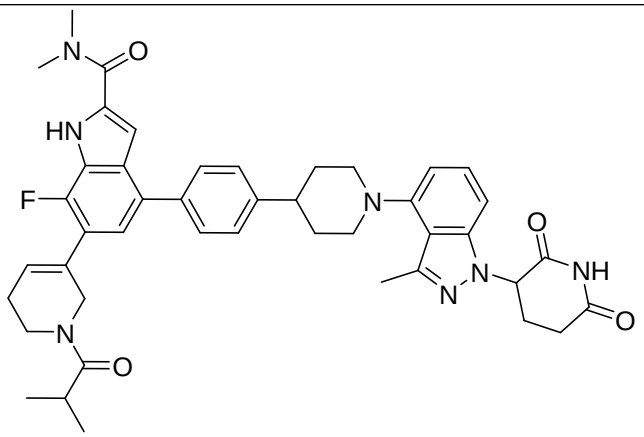
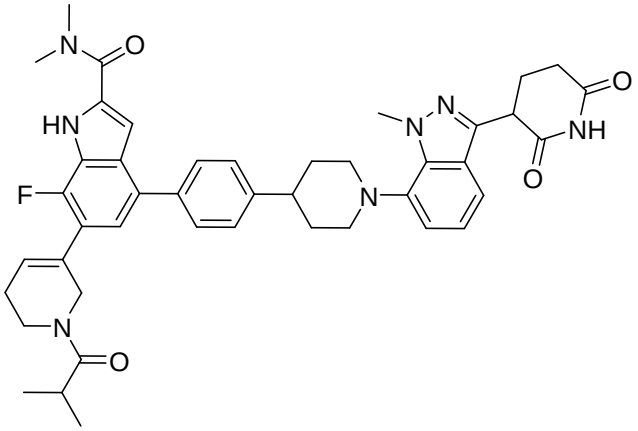
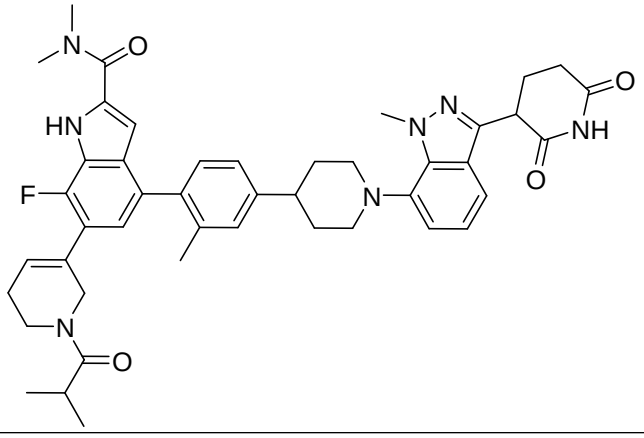
I-907	
I-908	
I-909	

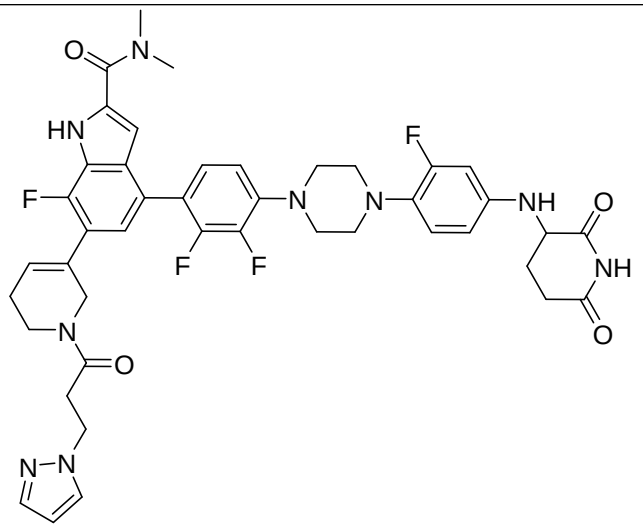
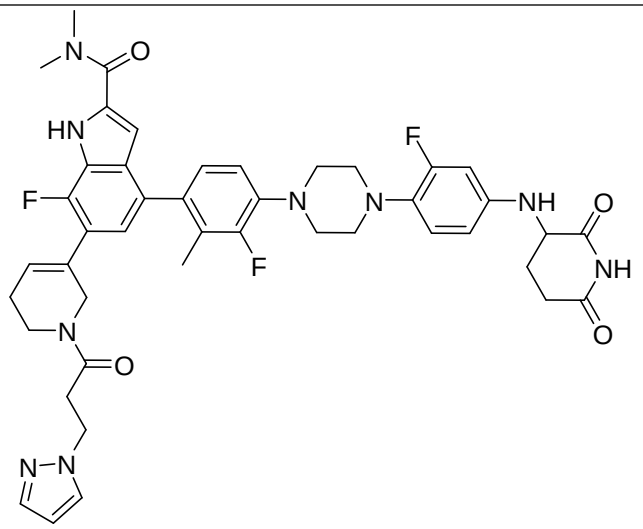
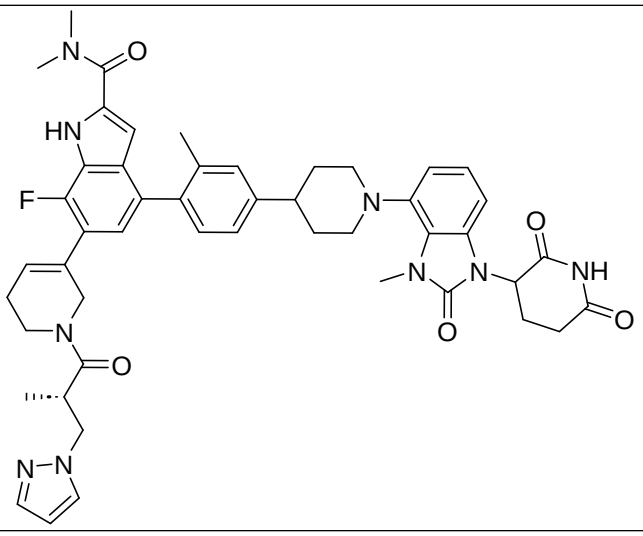
I-910	
I-911	
I-912	

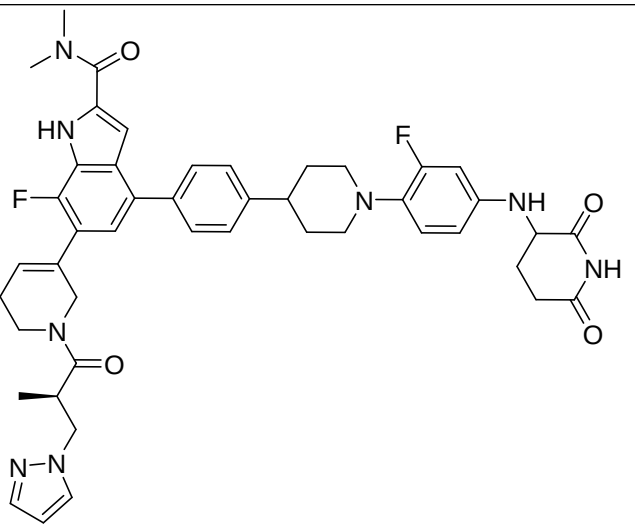
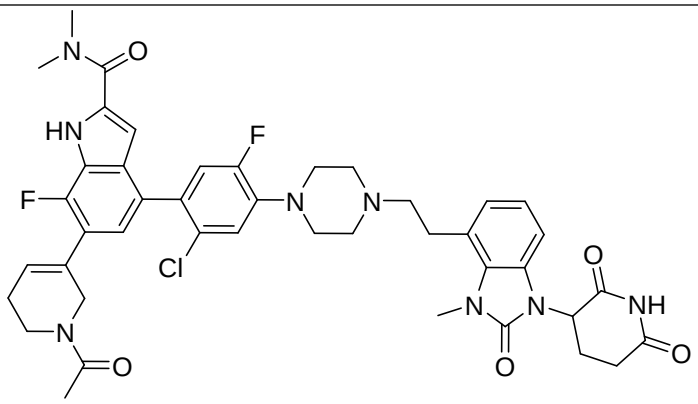
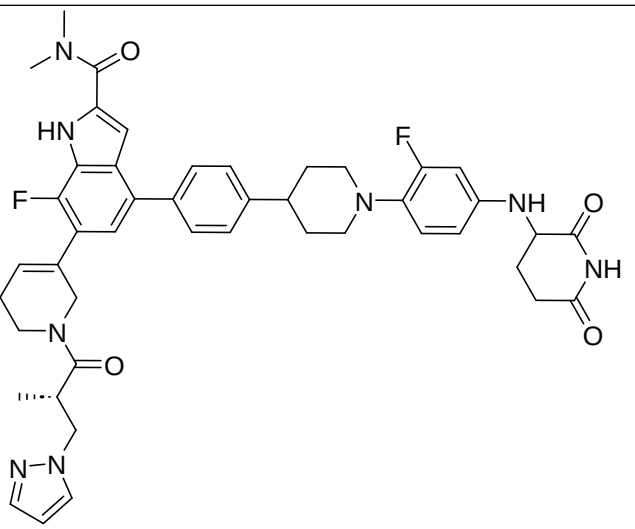
I-913	
I-914	
I-915	

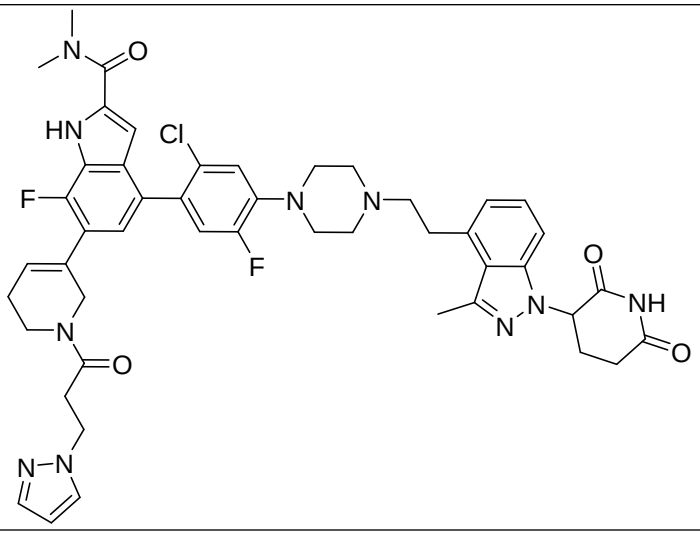
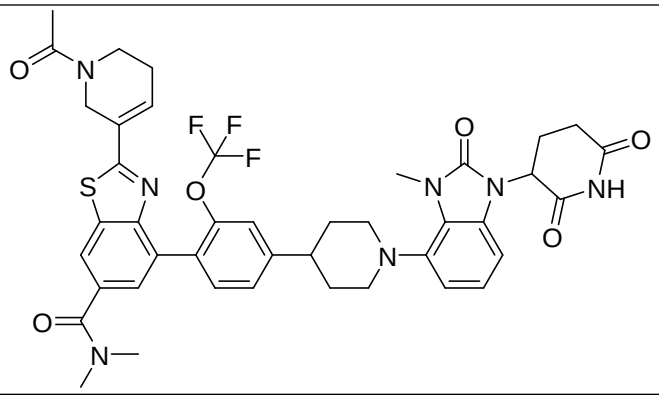
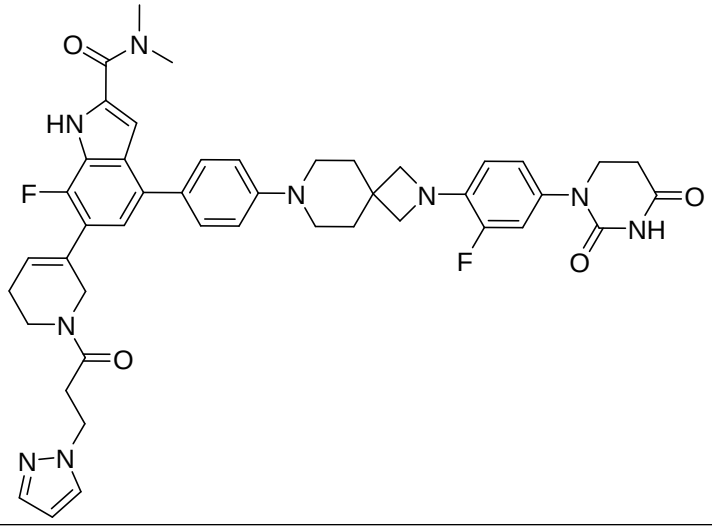
I-916	
I-917	
I-918	

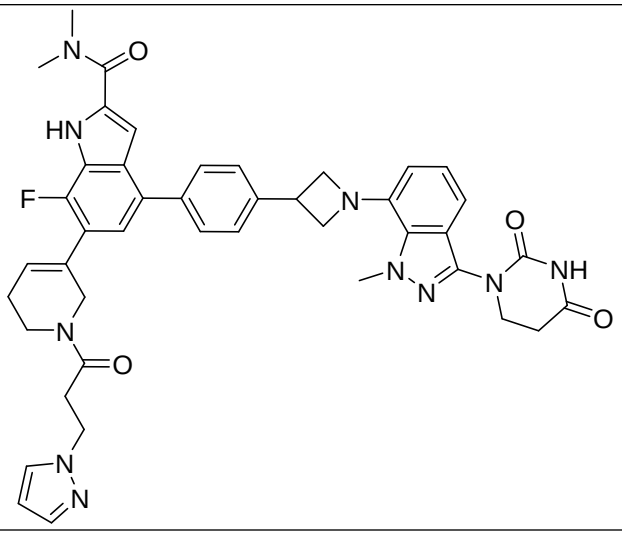
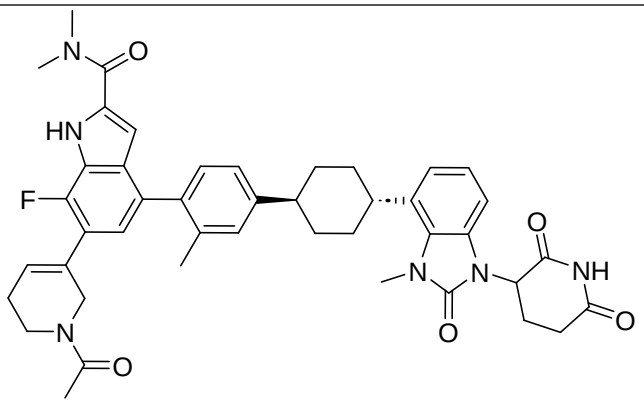
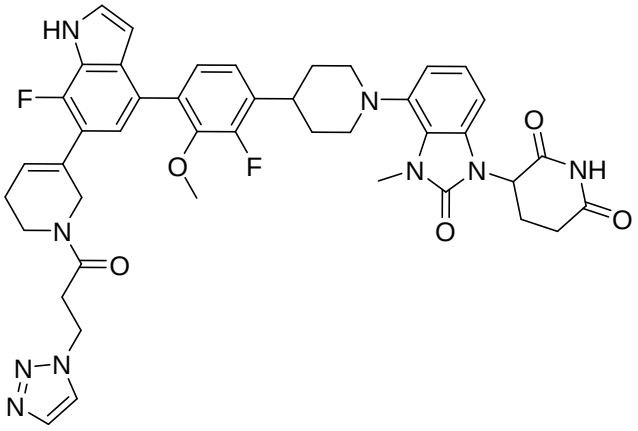
I-919	
I-920	
I-921	

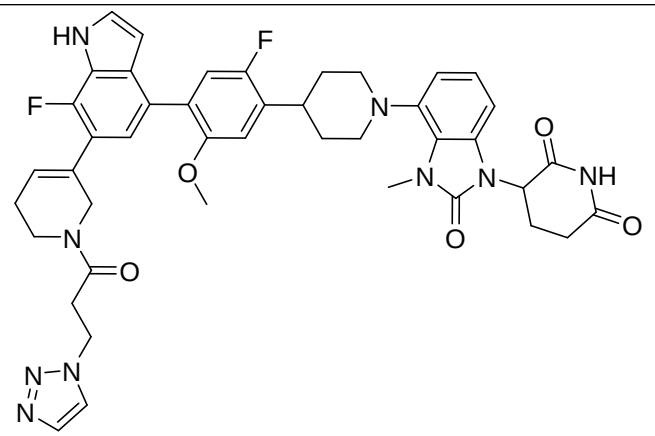
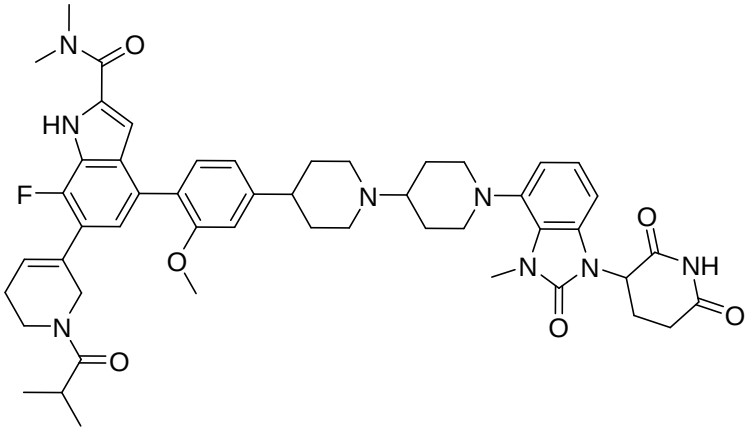
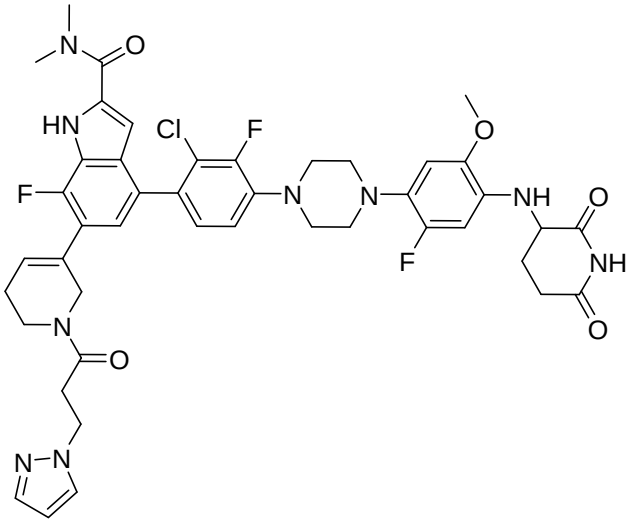
I-922	
I-923	
I-924	

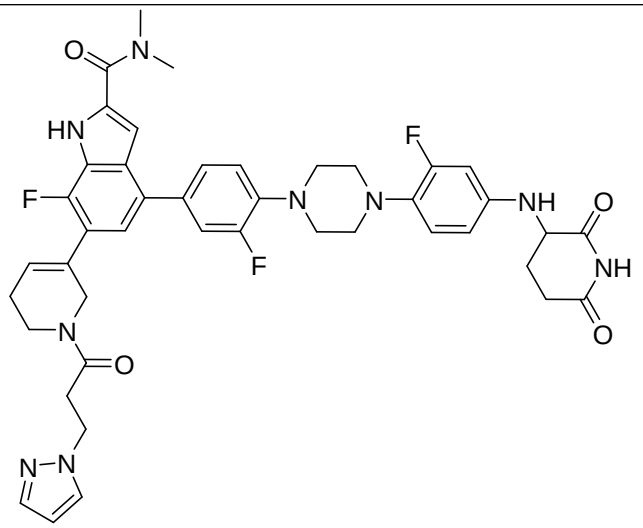
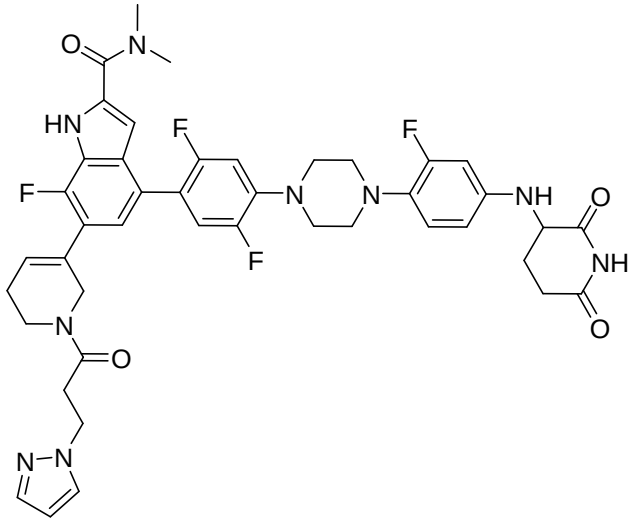
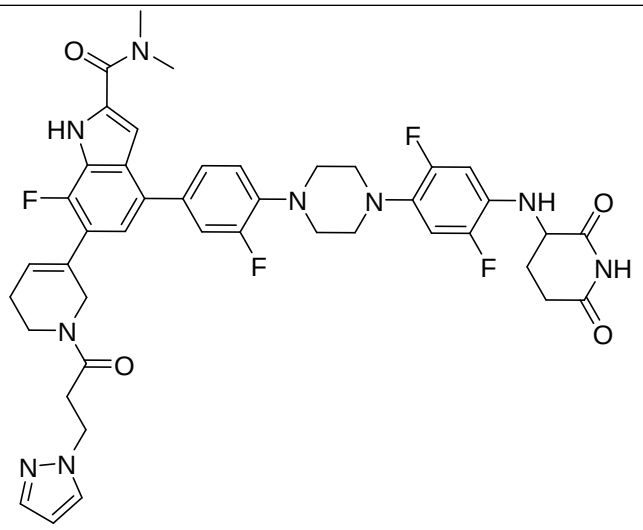
I-925	
I-926	
I-927	

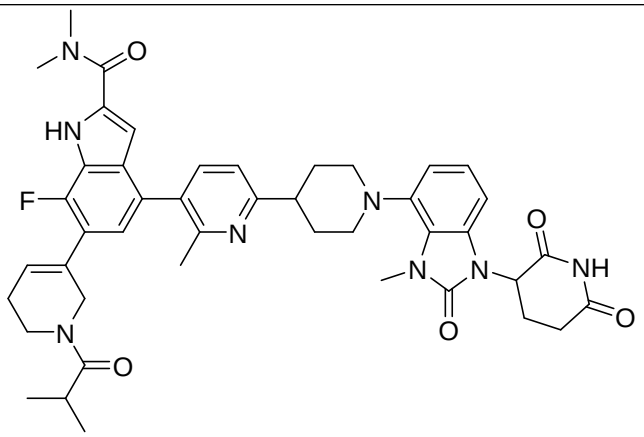
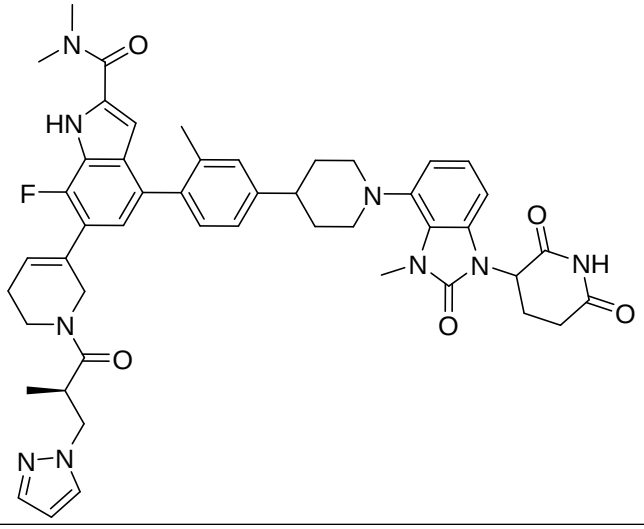
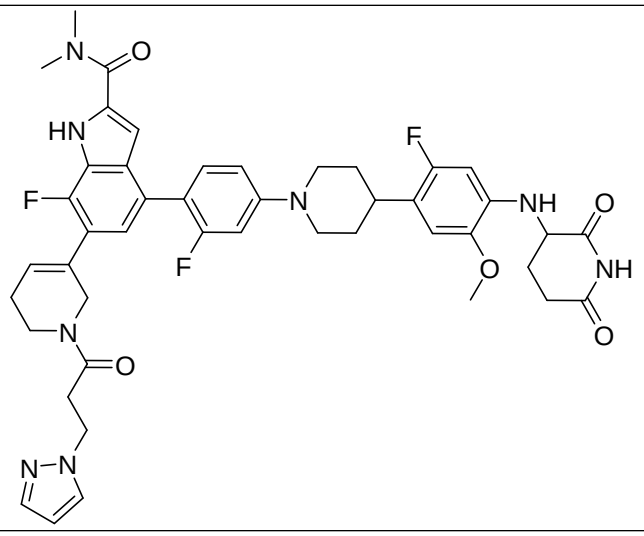
I-928	
I-929	
I-930	

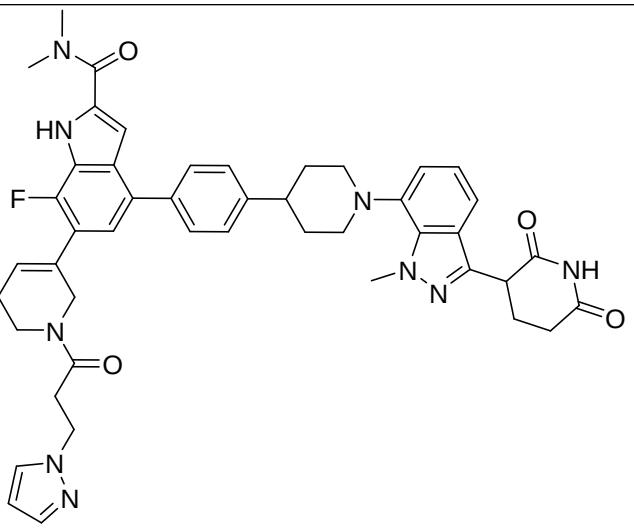
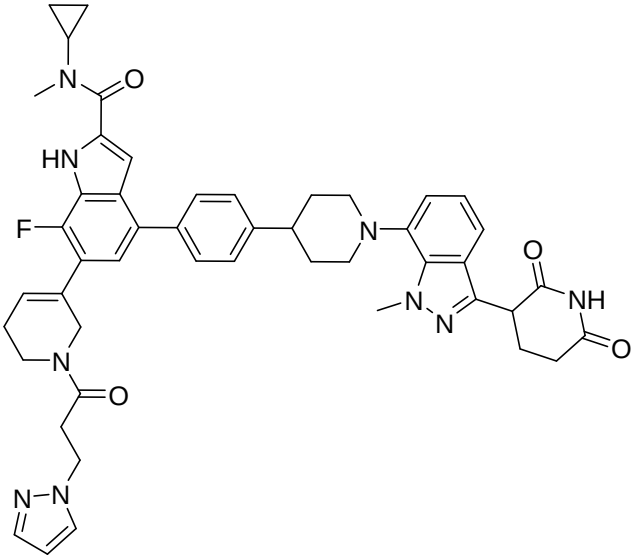
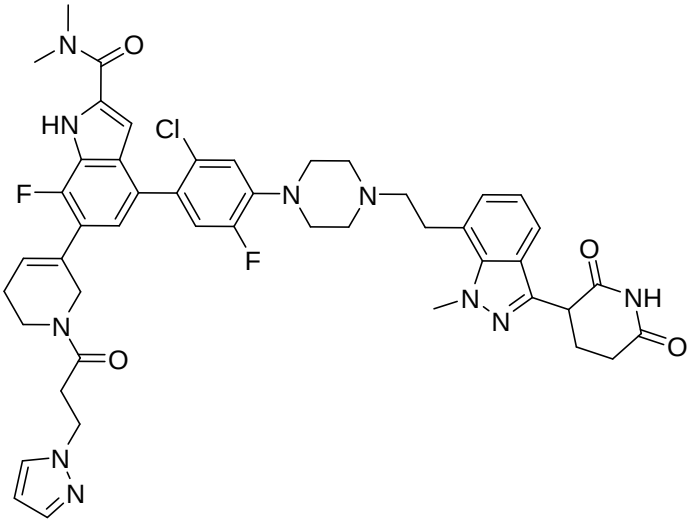
I-931	
I-932	
I-933	

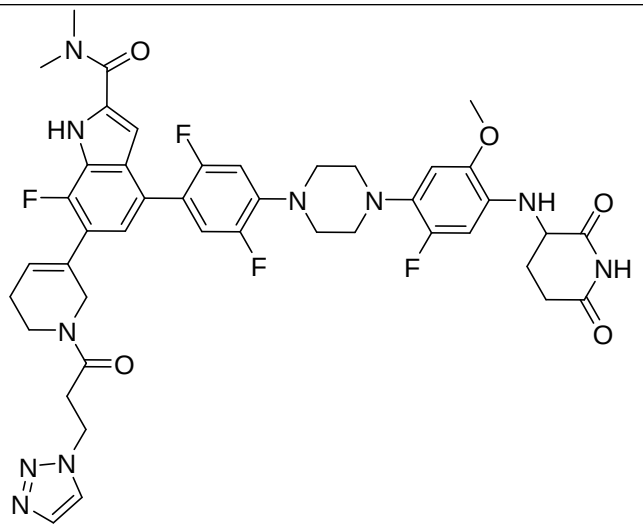
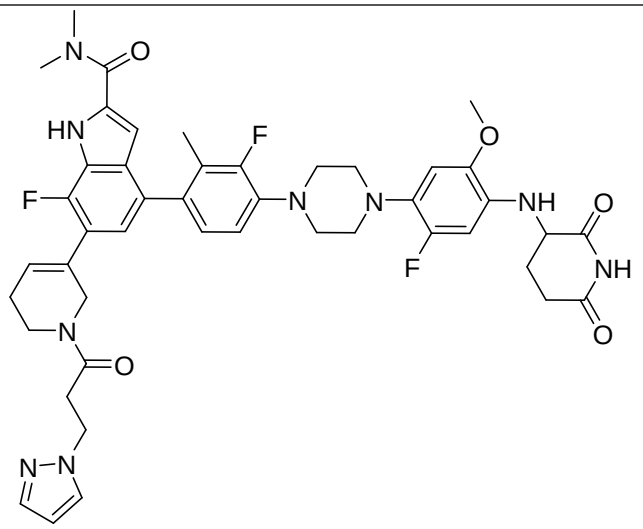
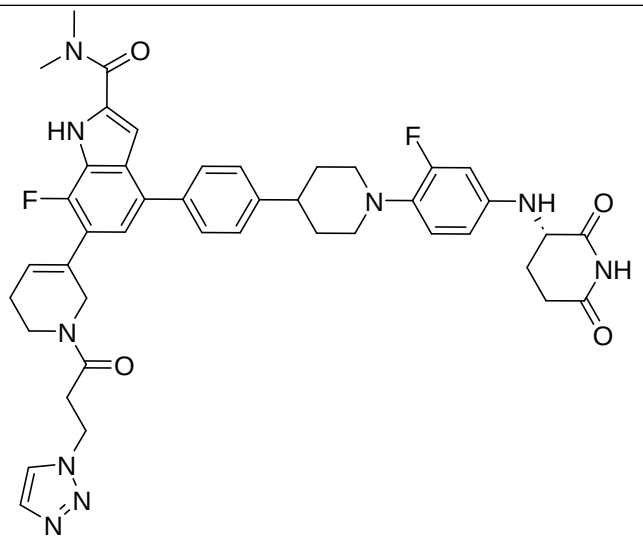
I-934	
I-935	
I-936	

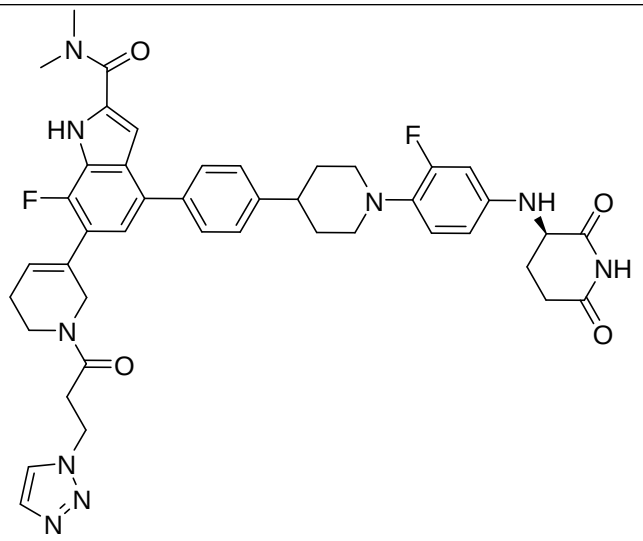
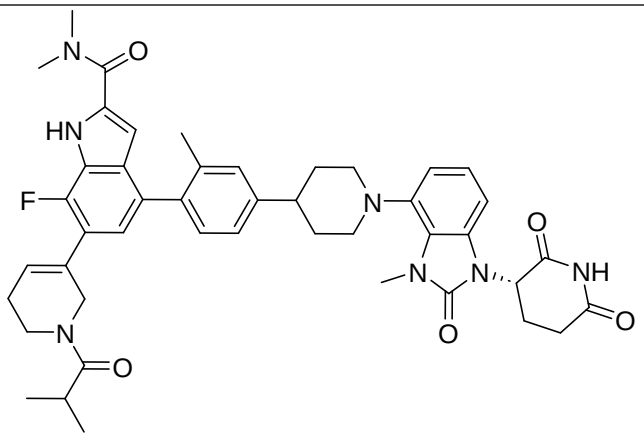
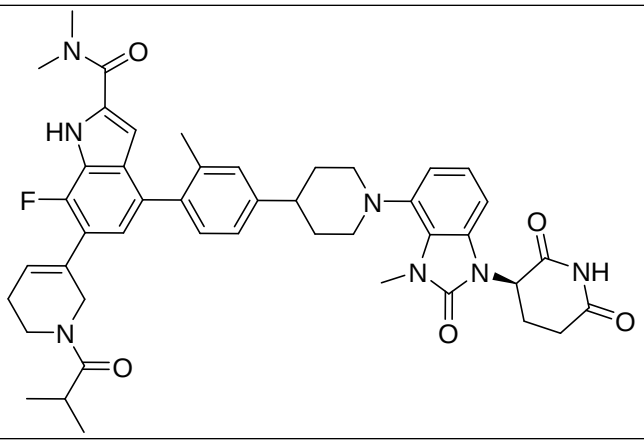
I-937	
I-938	
I-939	

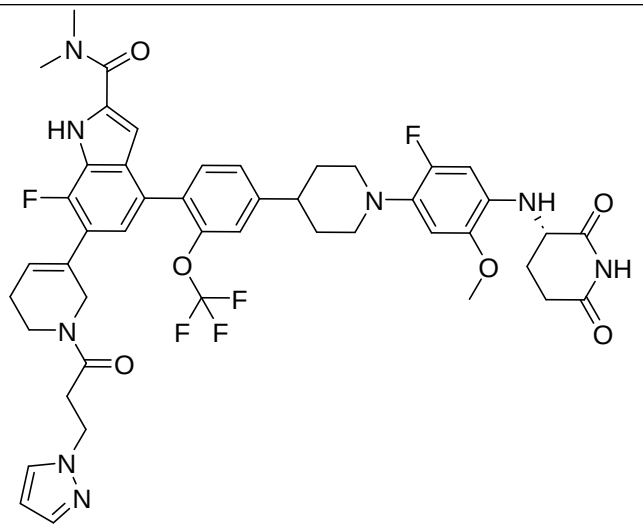
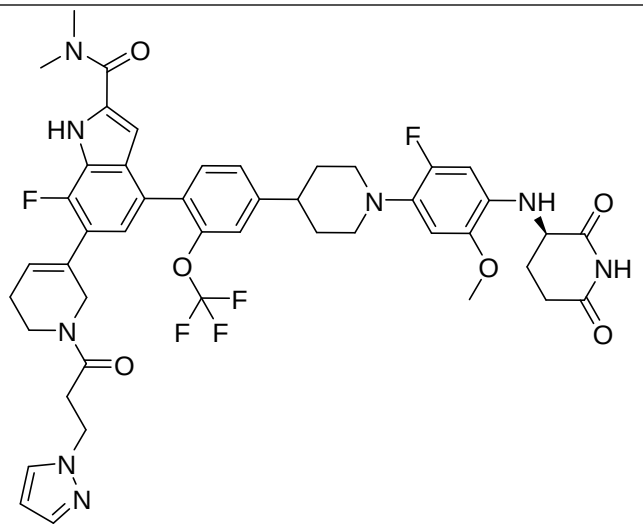
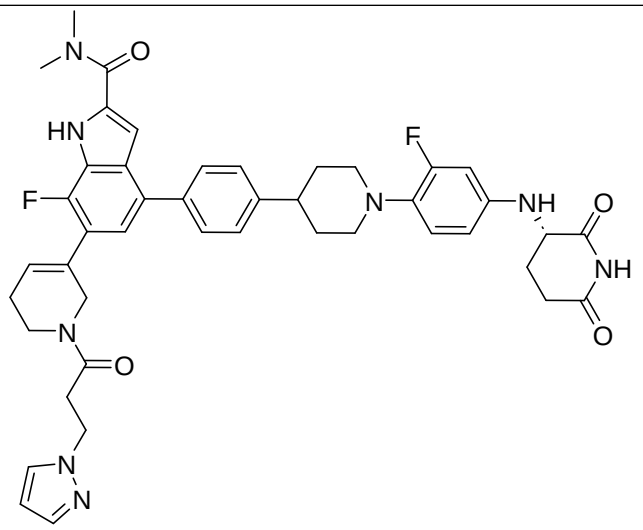
I-940	
I-941	
I-942	

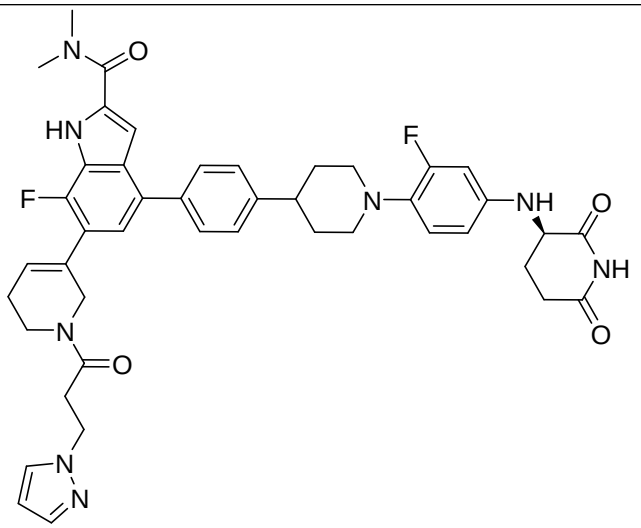
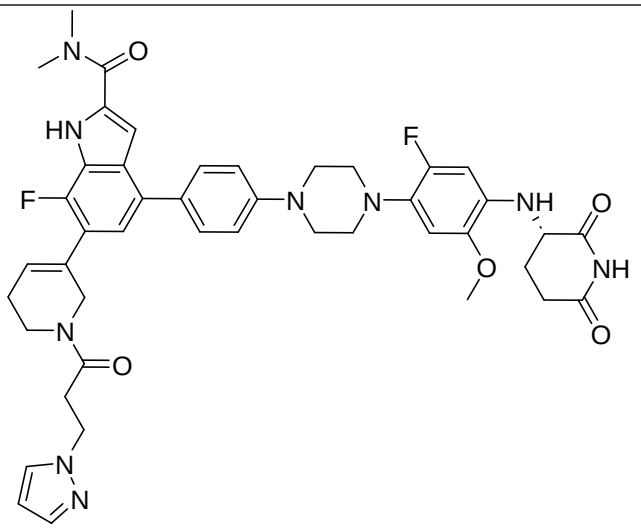
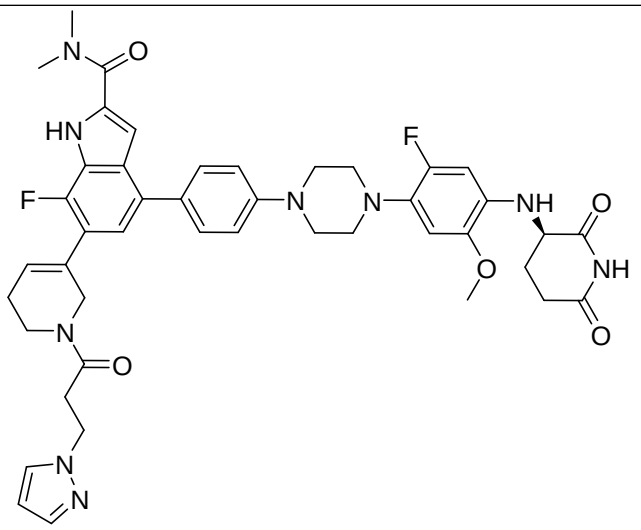
I-943	
I-944	
I-945	

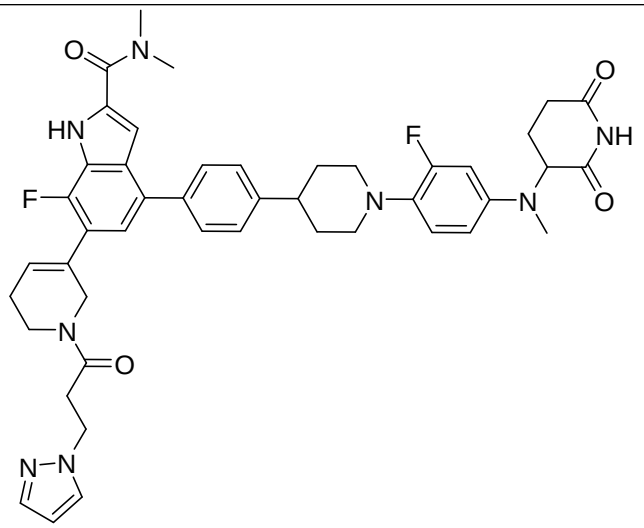
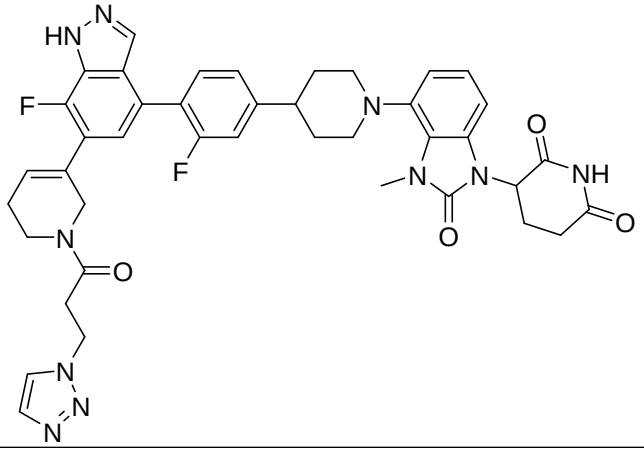
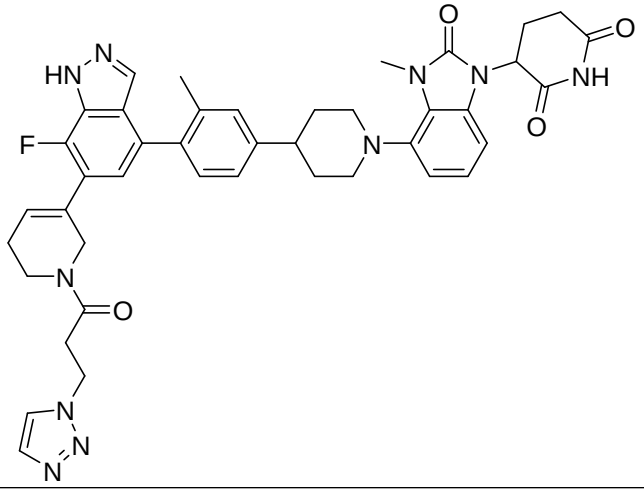
I-946	
I-947	
I-948	

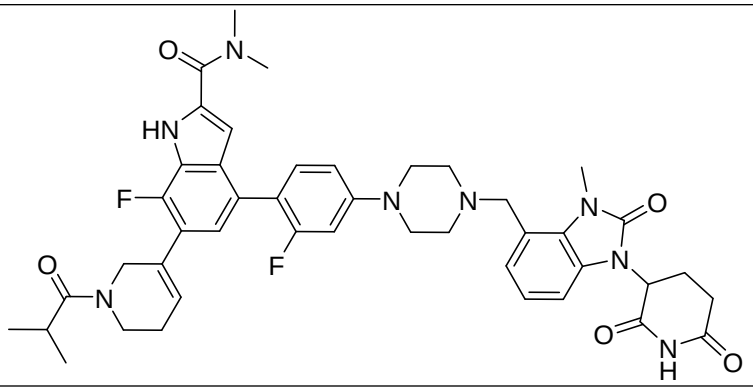
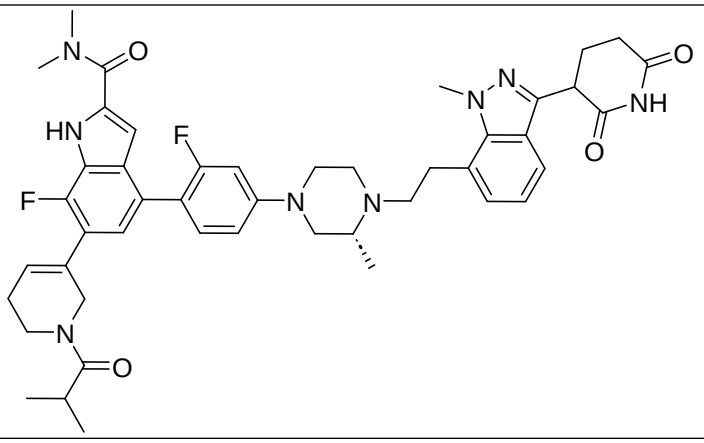
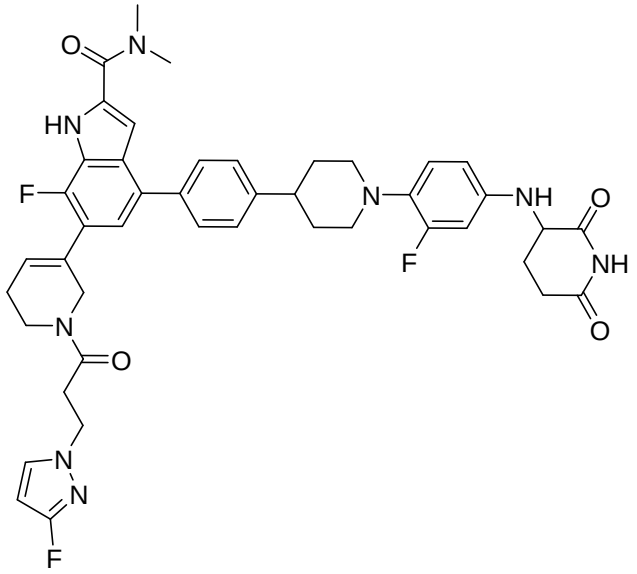
I-949	
I-950	
I-951	

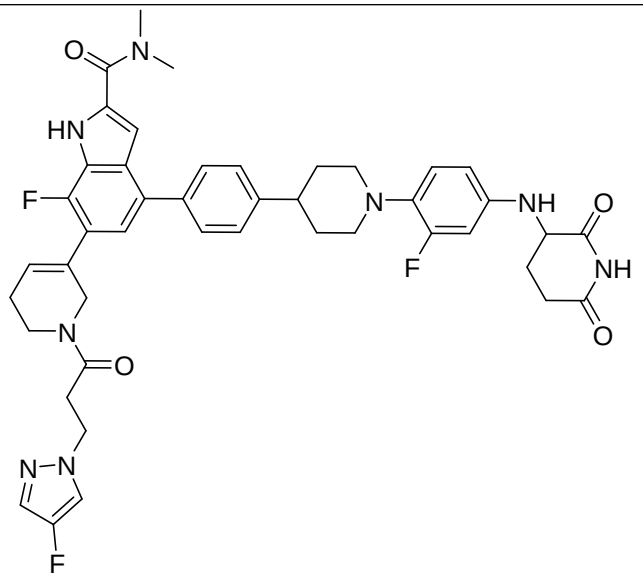
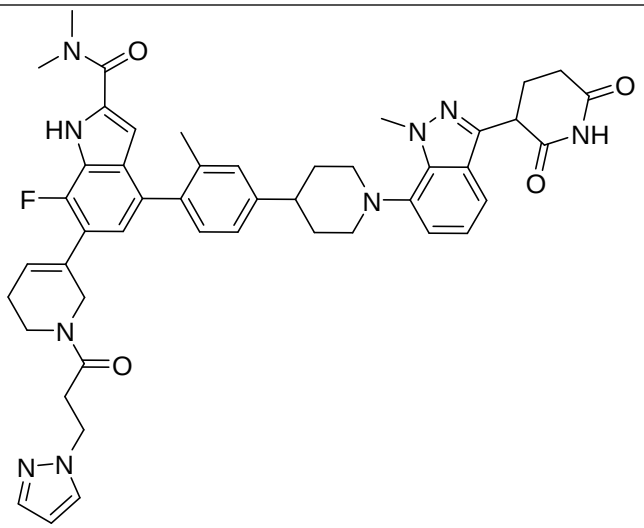
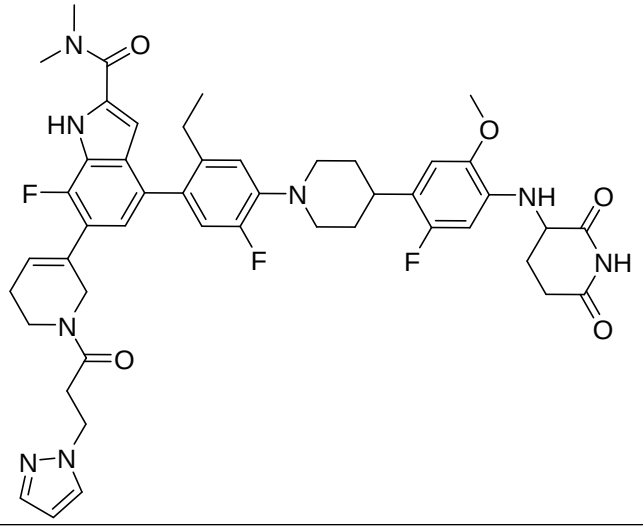
I-952	
I-953	
I-954	

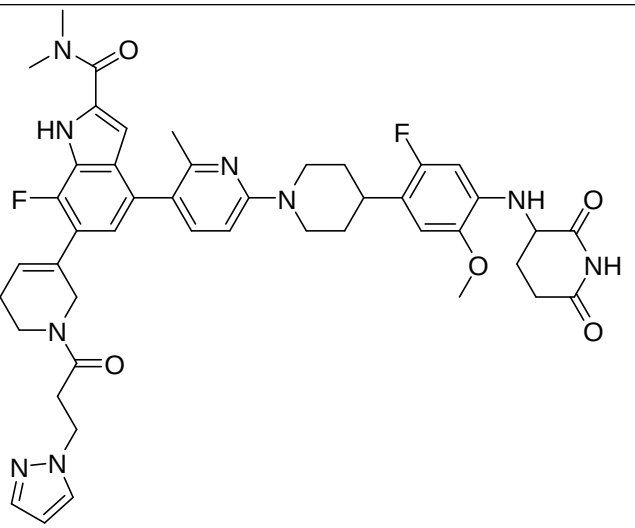
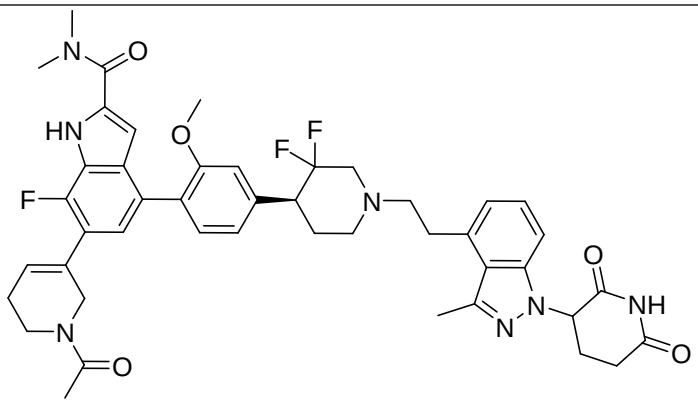
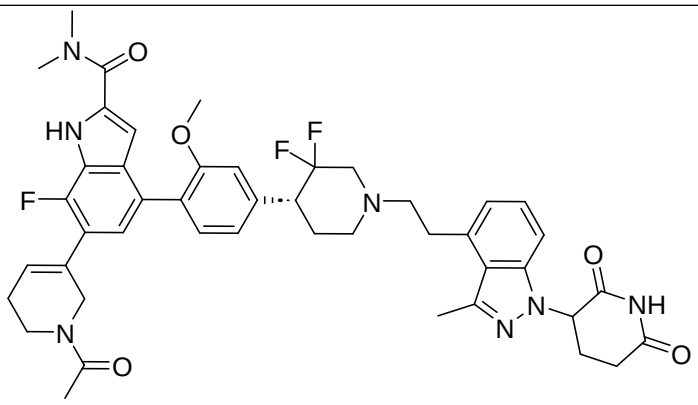
I-955	
I-956	
I-957	

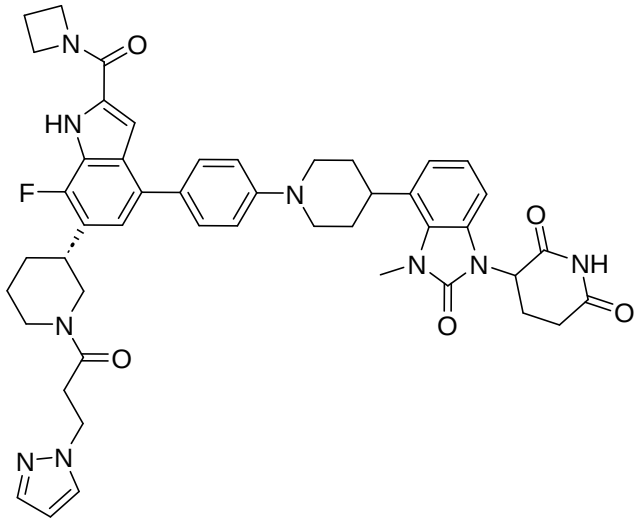
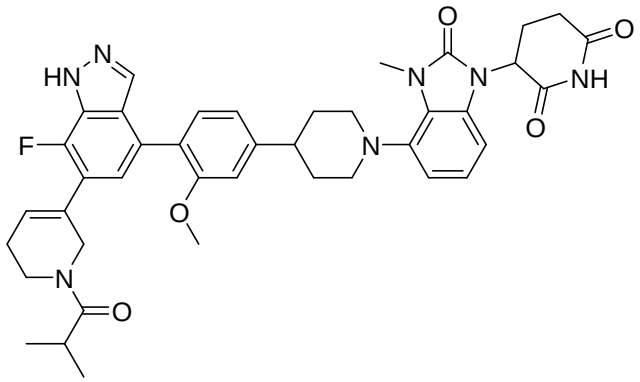
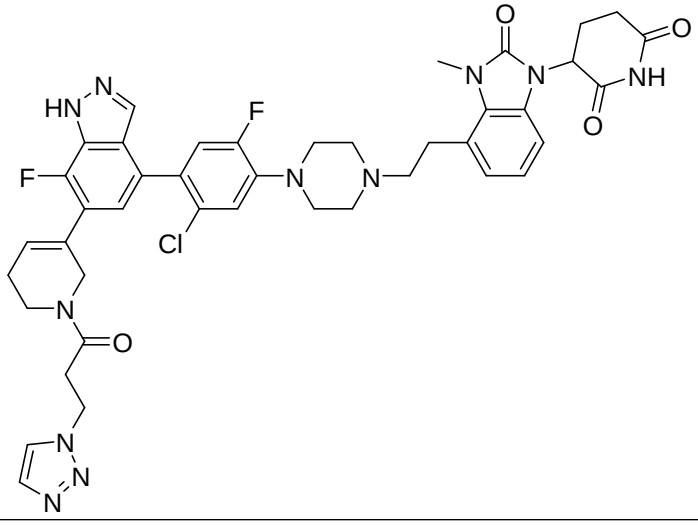
I-958	
I-959	
I-960	

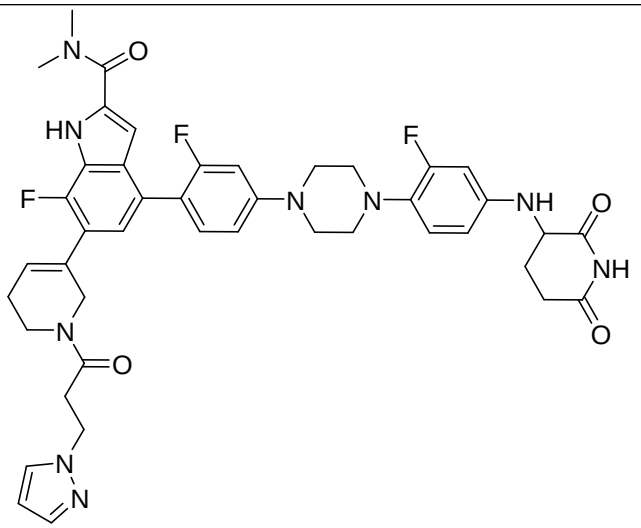
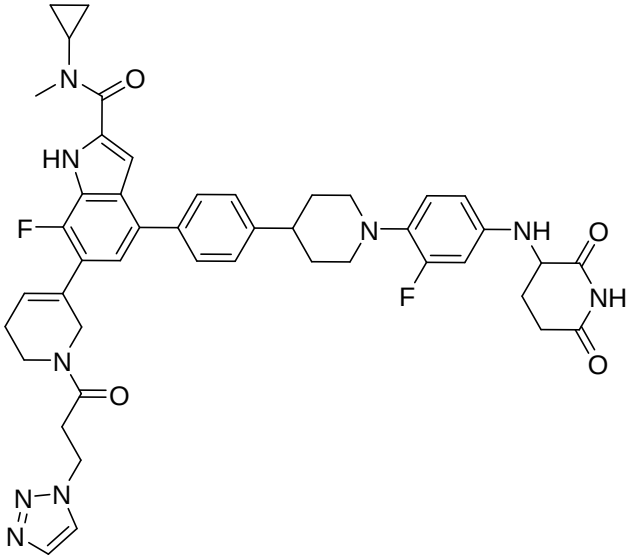
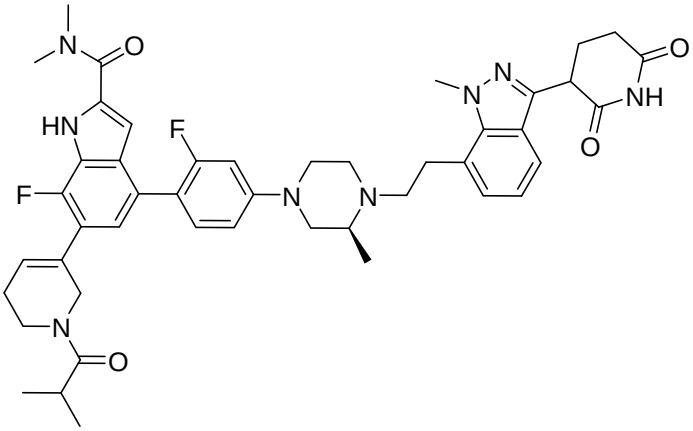
I-961	
I-962	
I-963	

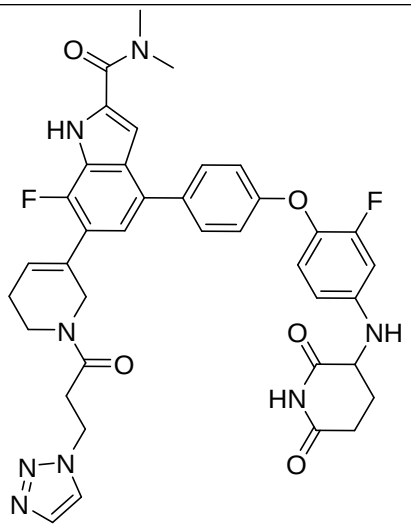
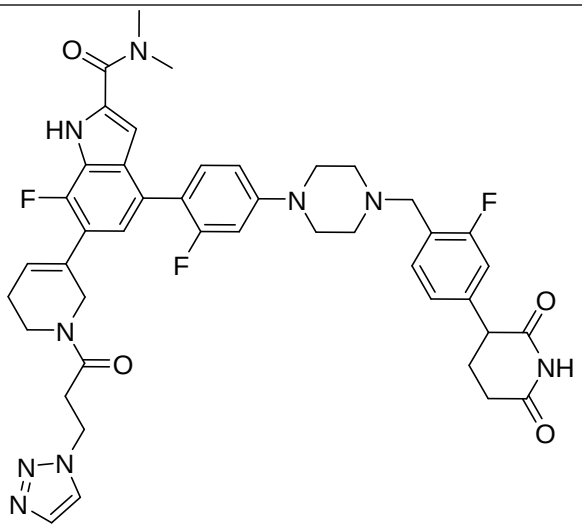
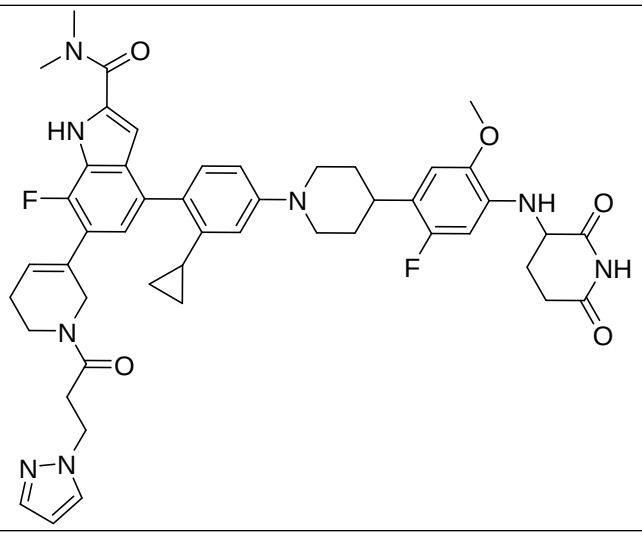
I-964	
I-965	
I-966	

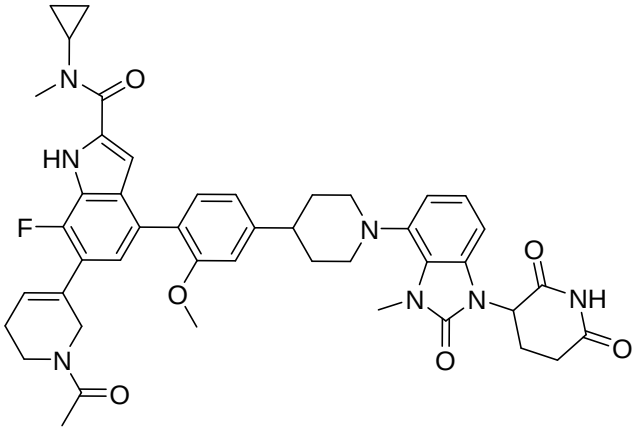
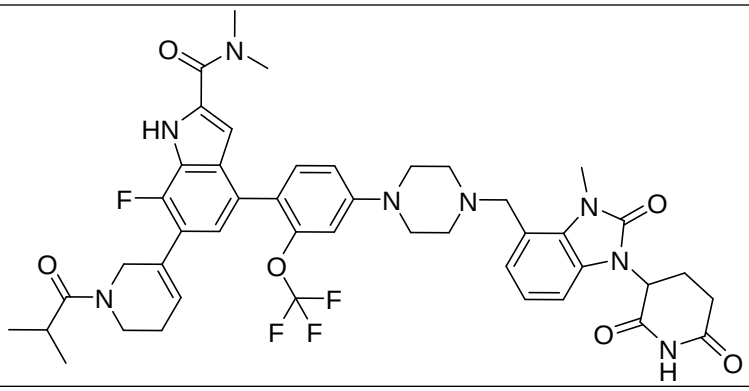
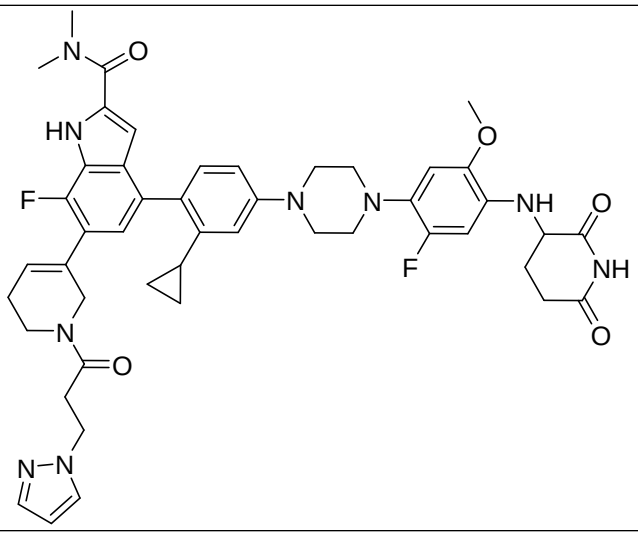
I-967	
I-968	
I-969	

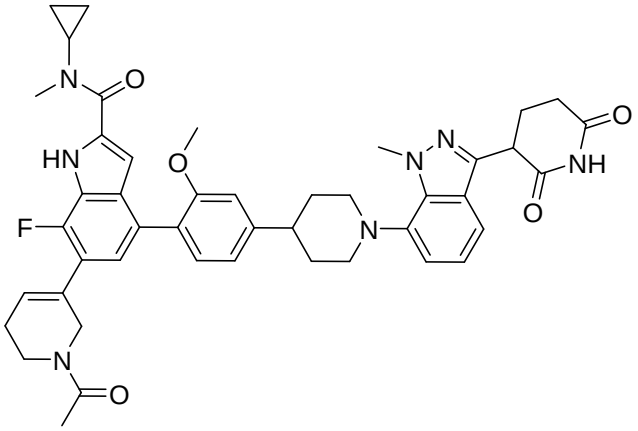
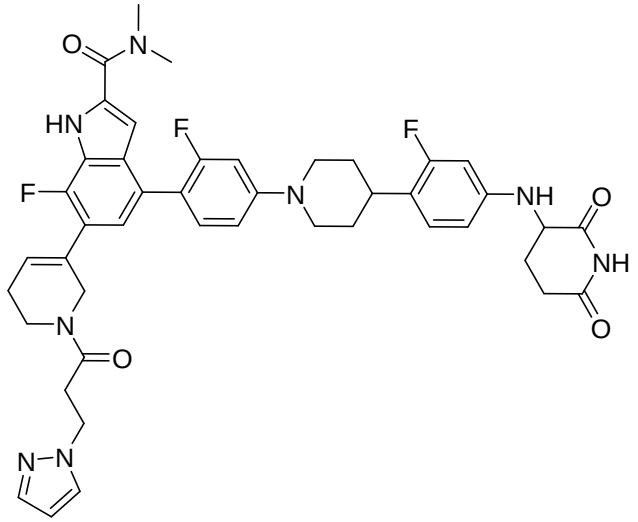
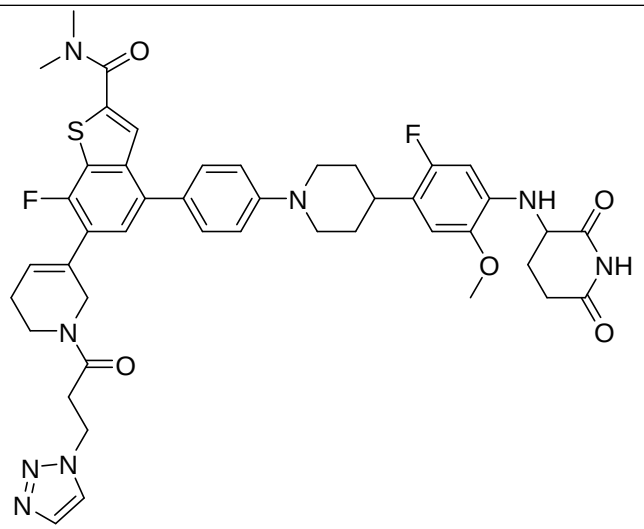
I-970	
I-971	
I-972	

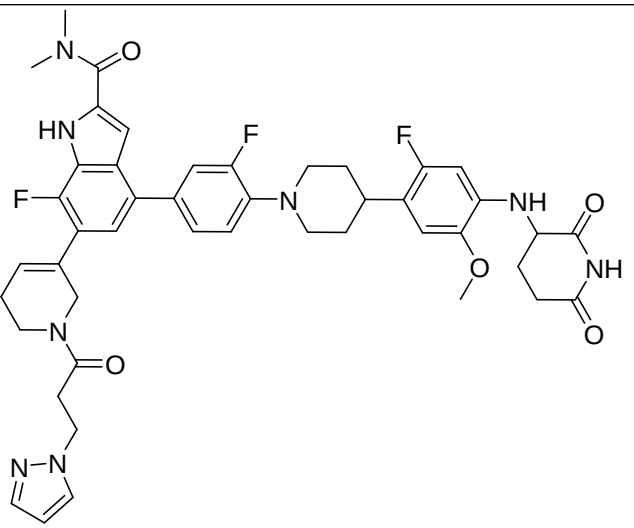
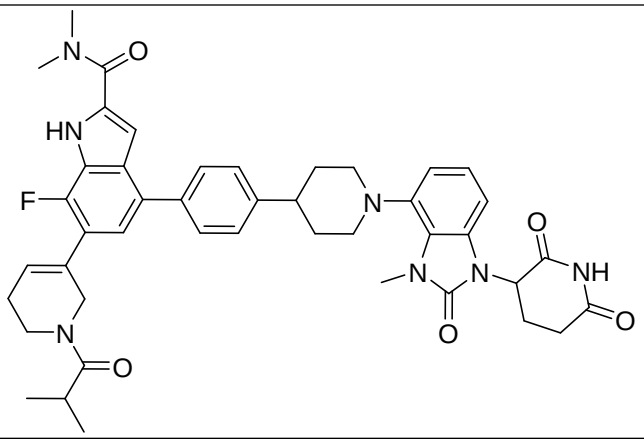
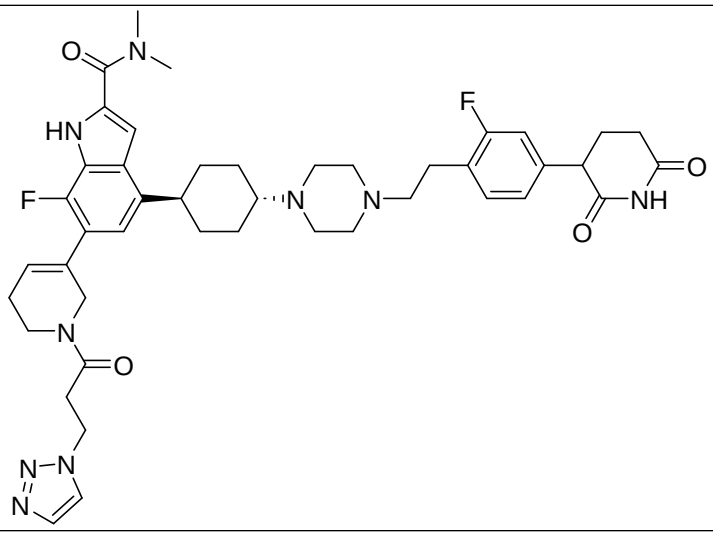
I-973	
I-974	
I-975	

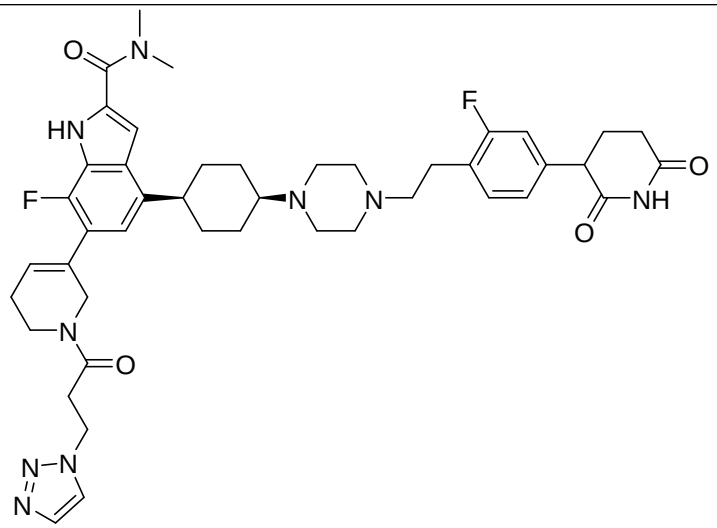
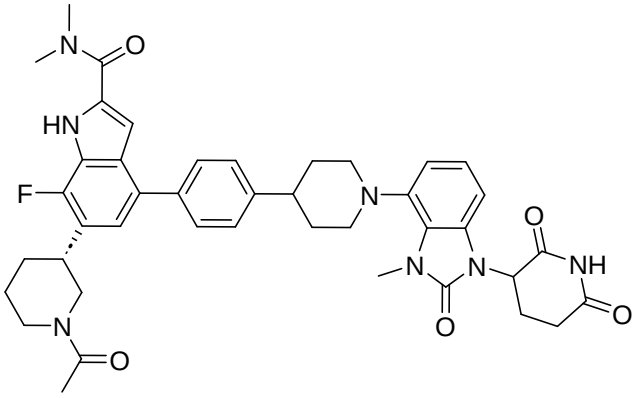
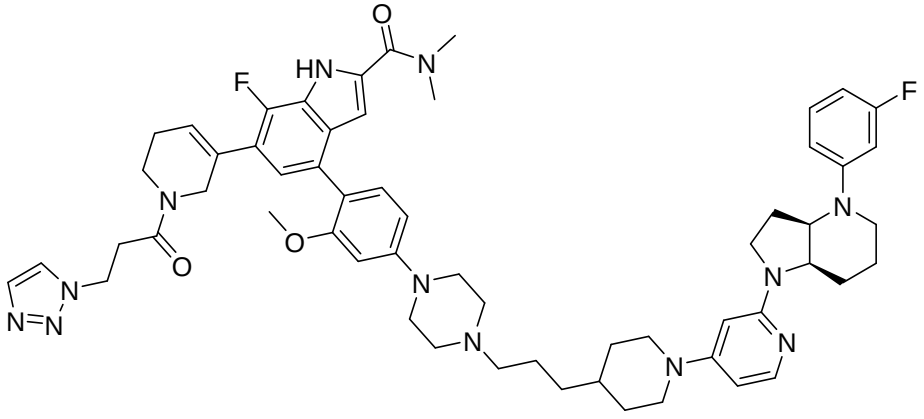
I-976	
I-977	
I-978	

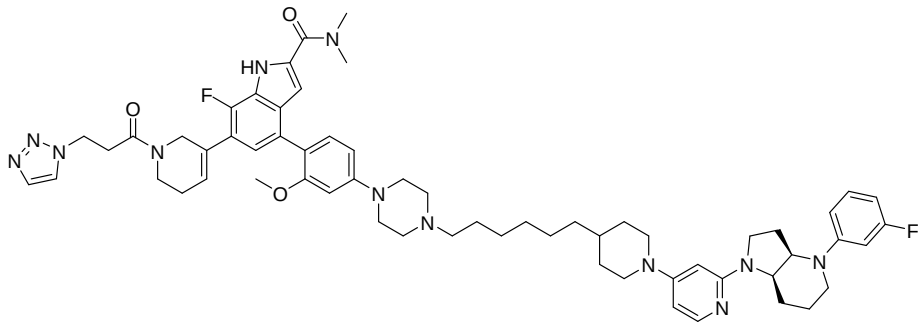
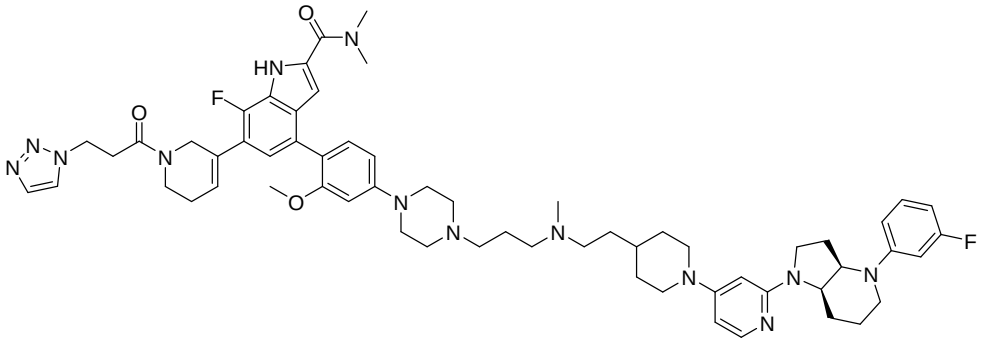
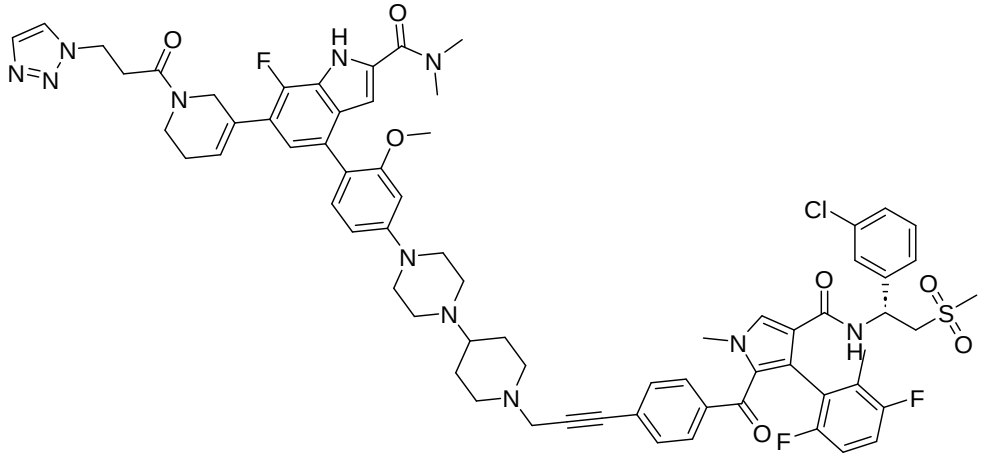
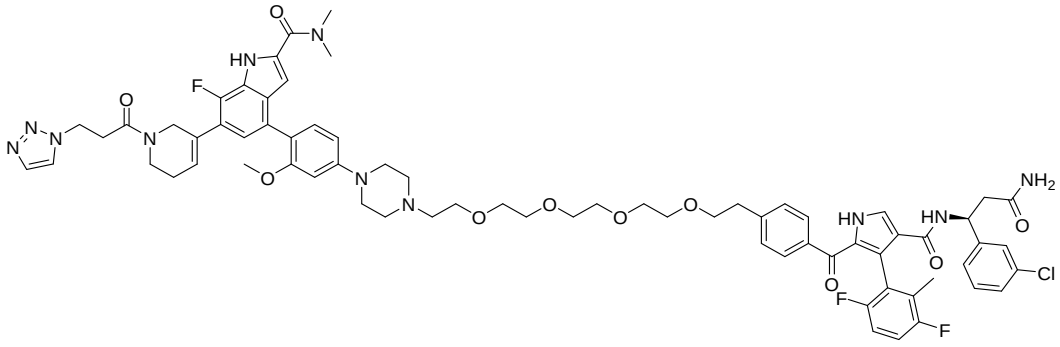
I-979	
I-980	
I-981	

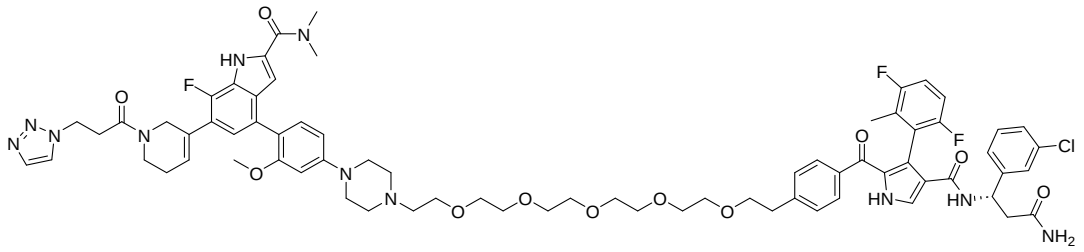
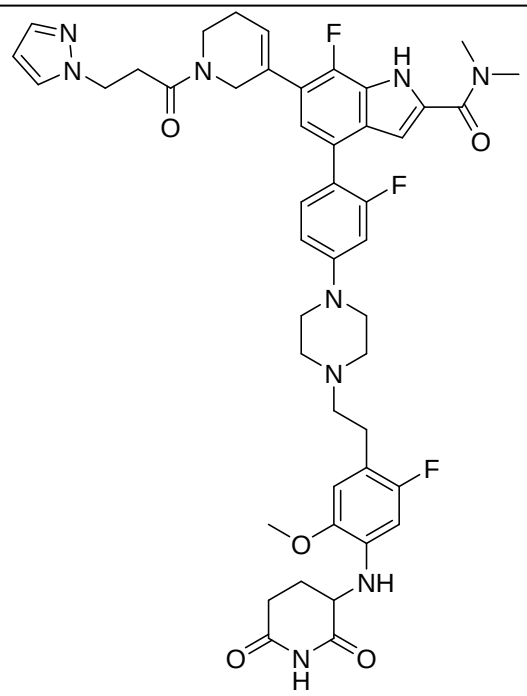
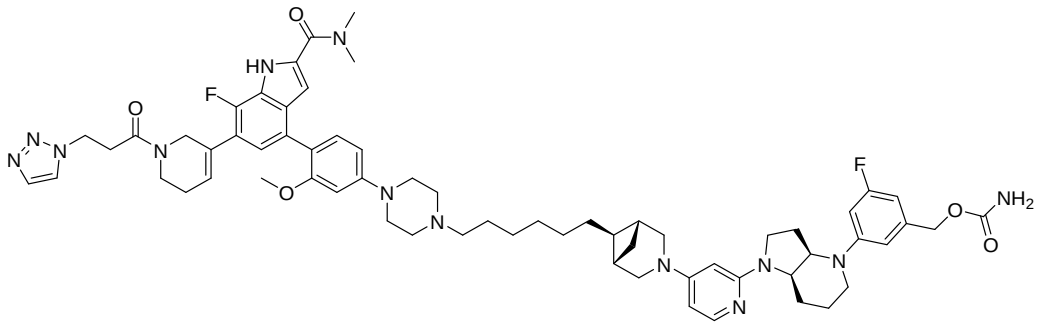
I-982	
I-983	
I-984	

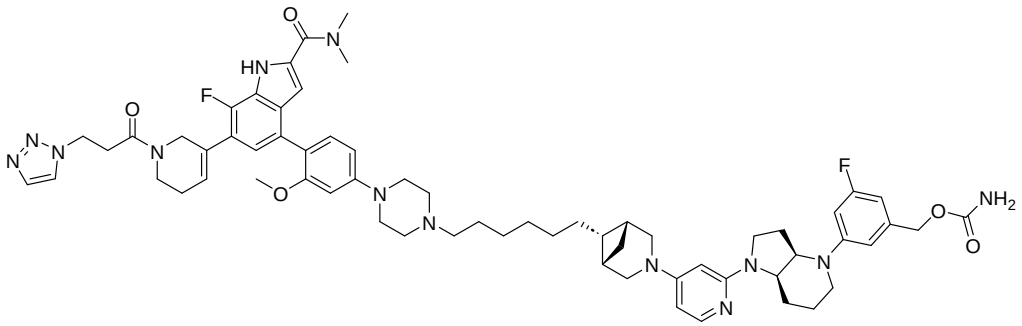
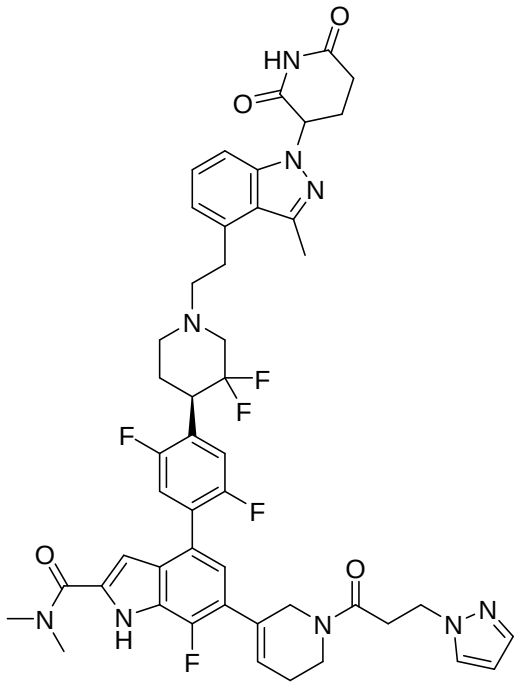
I-985	
I-986	
I-987	

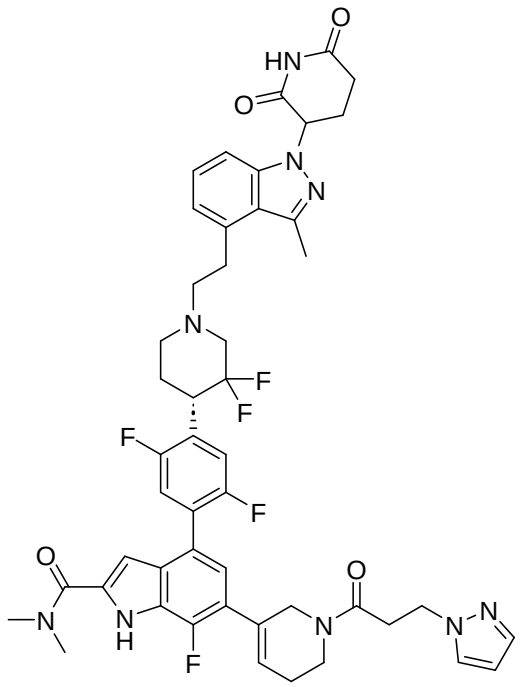
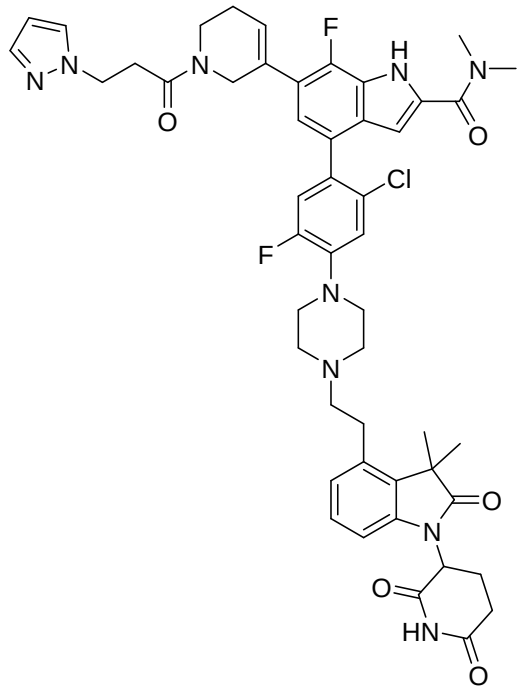
I-988	
I-989	
I-990	

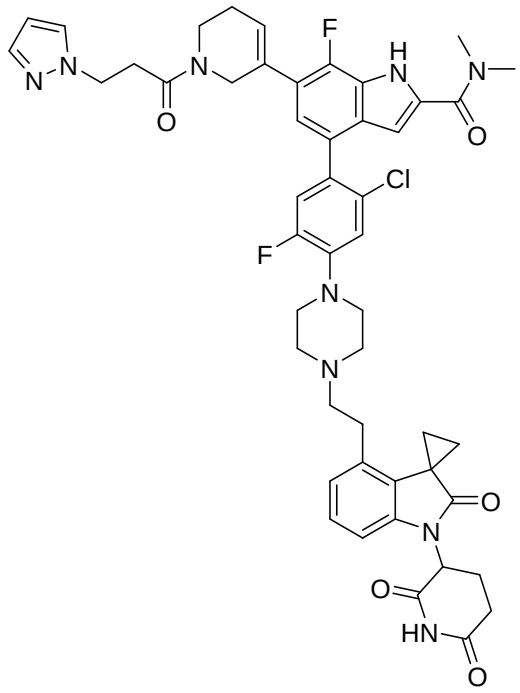
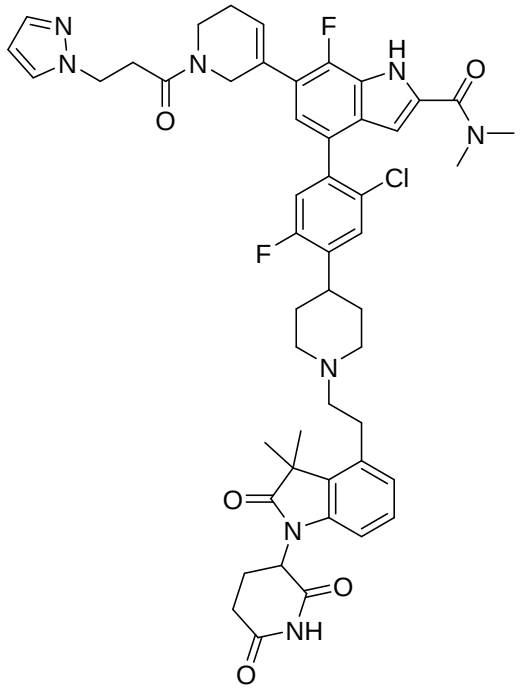
I-991	
I-992	
I-993	

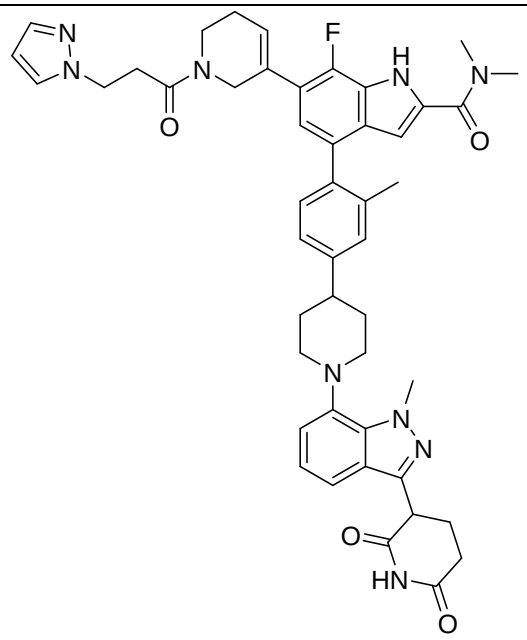
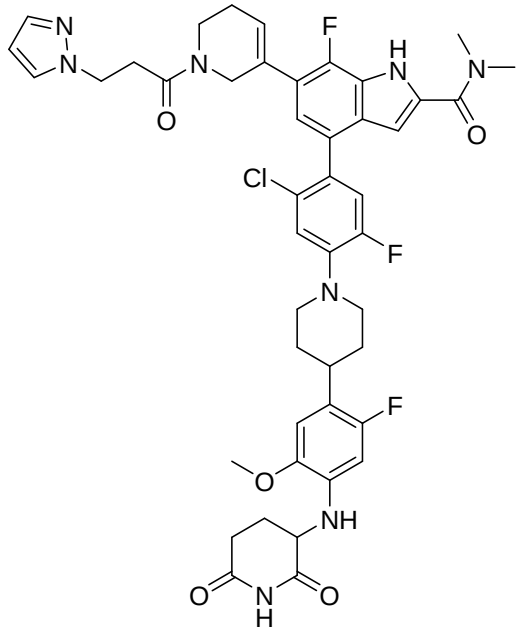
I-994	
I-995	
I-996	
I-997	

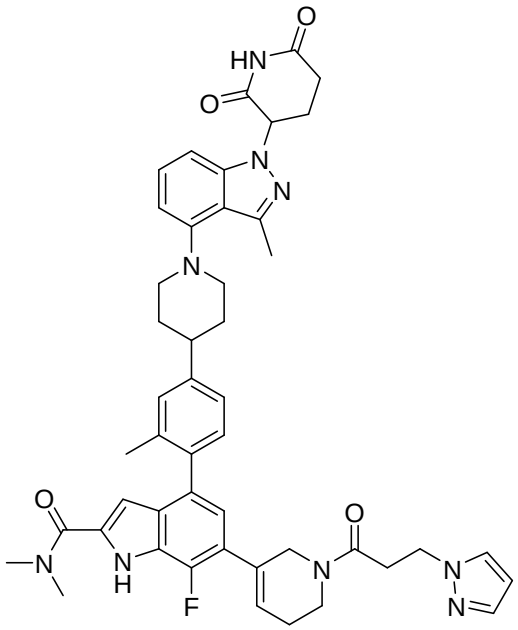
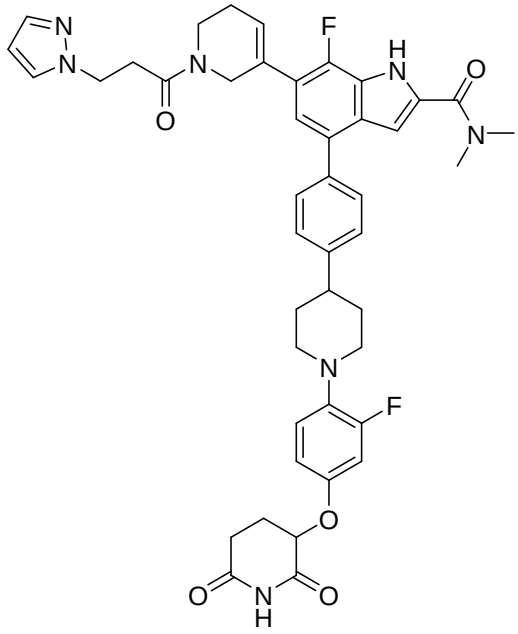
I-998	
I-999	
I-1000	

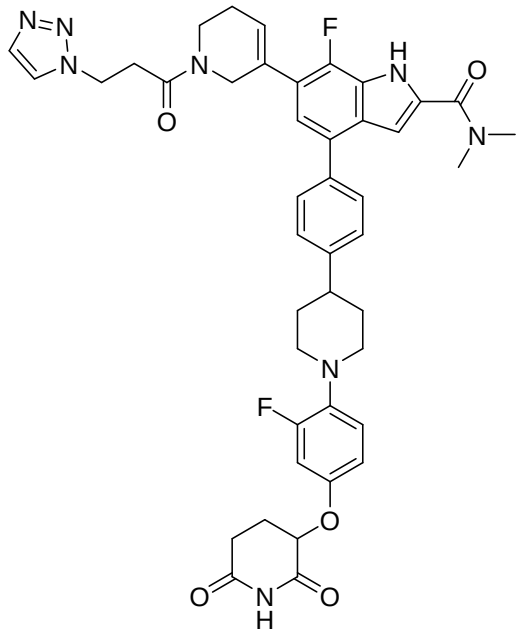
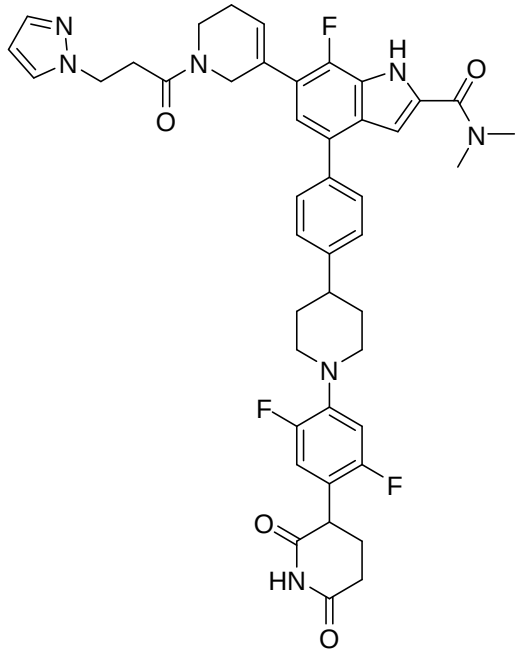
I-1001	
I-1002	

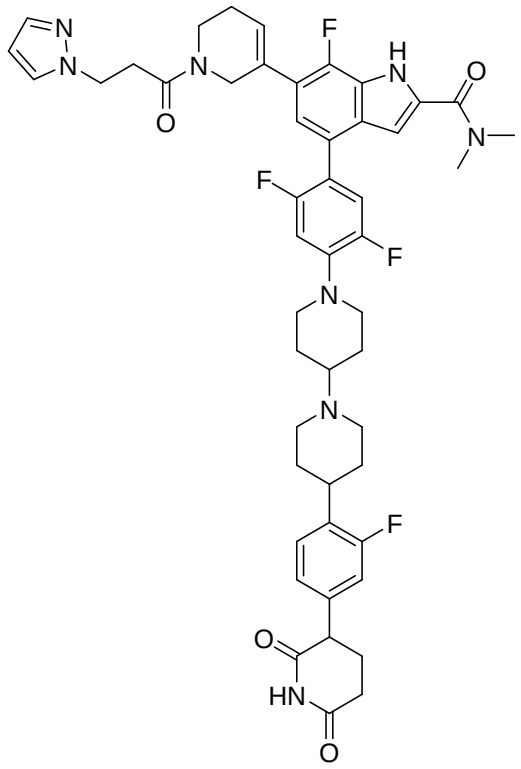
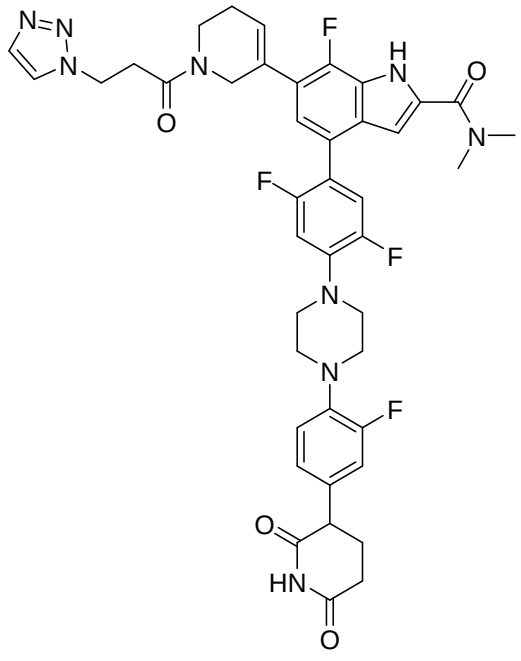
I-1003	
I-1004	

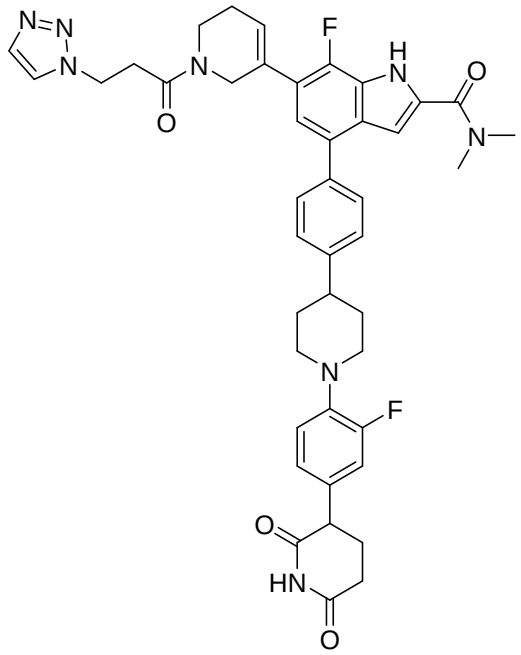
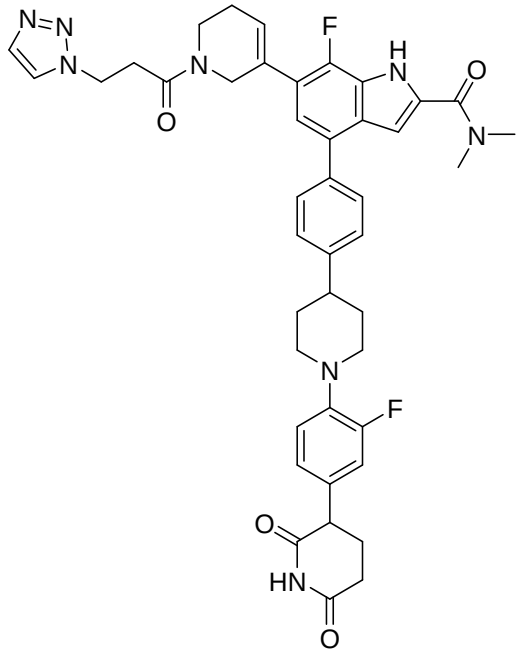
I-1005	
I-1006	

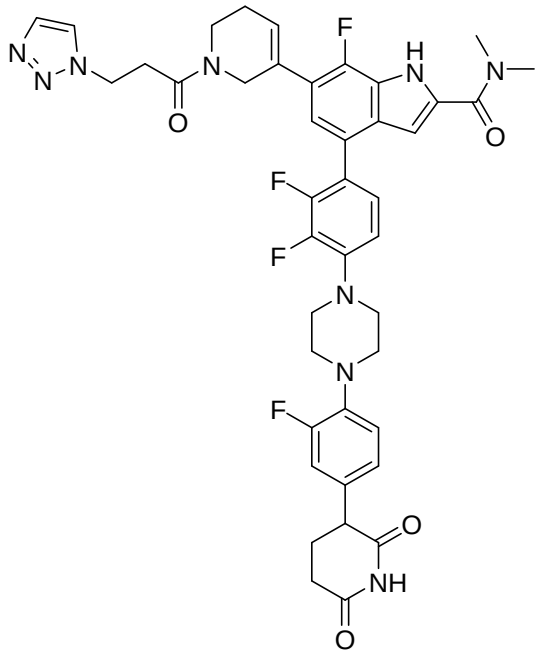
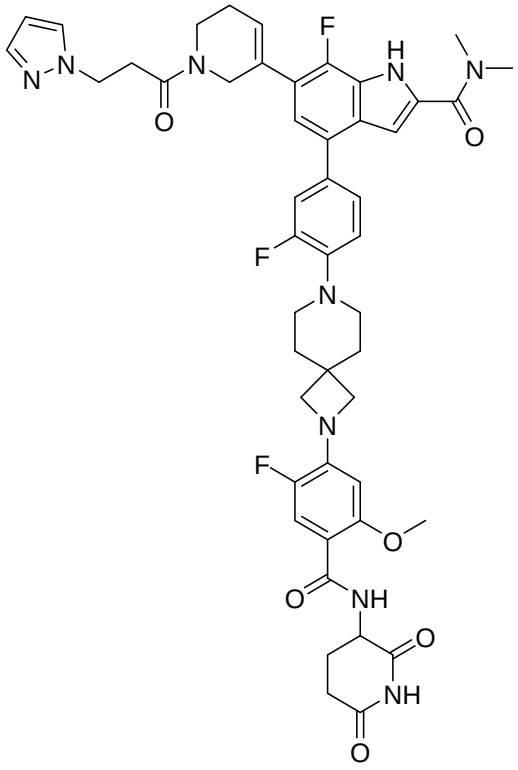
I-1007	
I-1008	

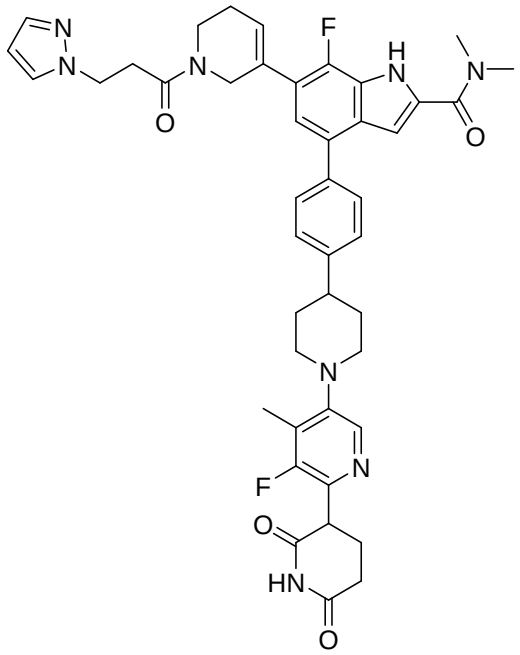
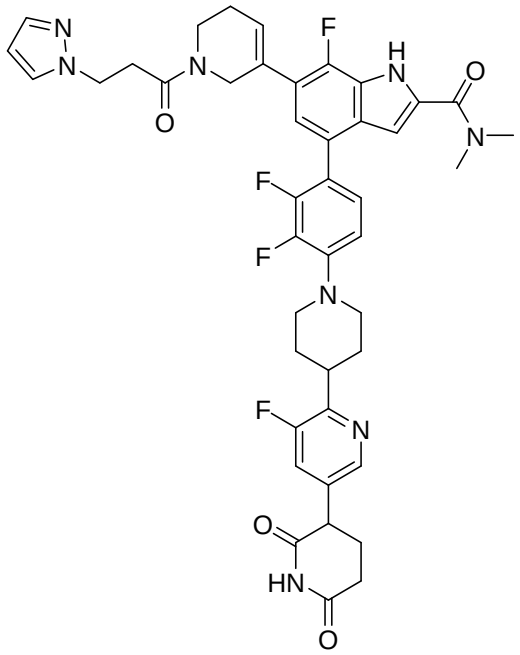
I-1009	
I-1010	

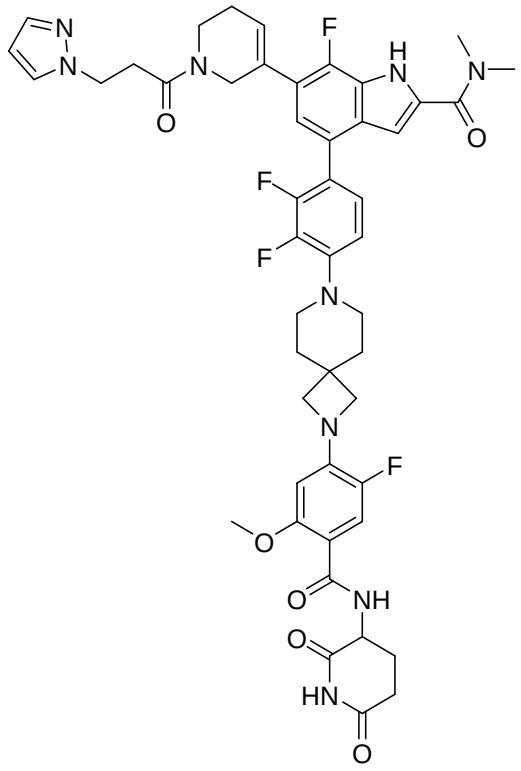
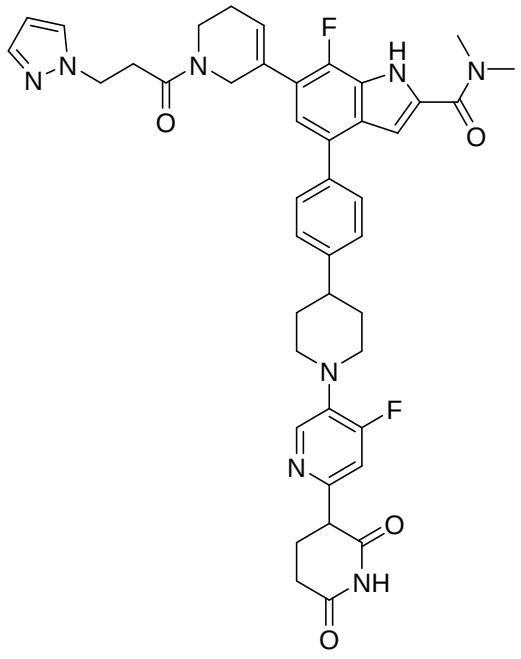
I-1011	
I-1012	

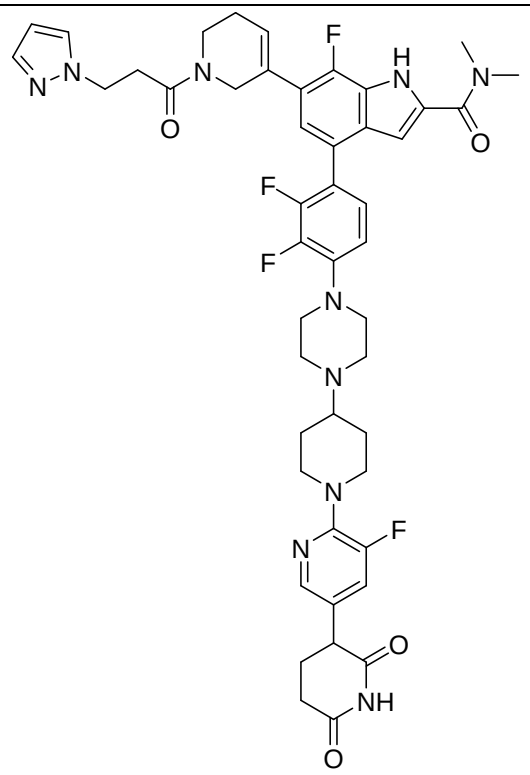
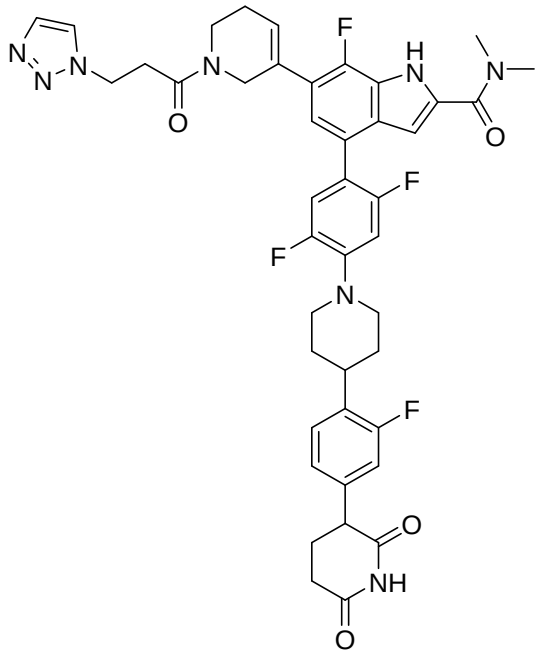
I-1013	
I-1014	

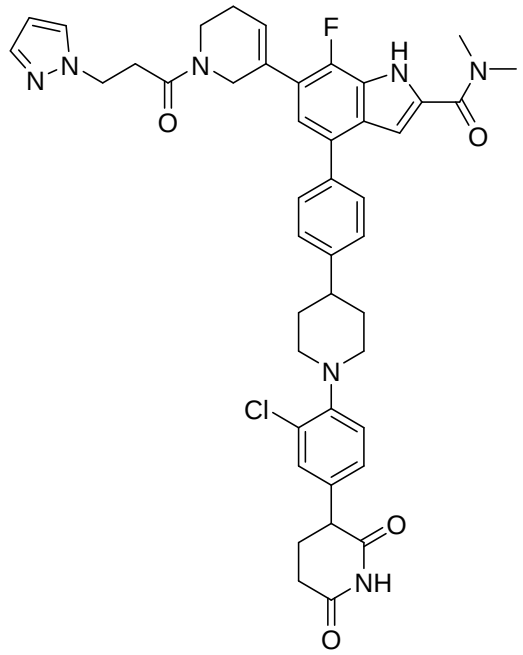
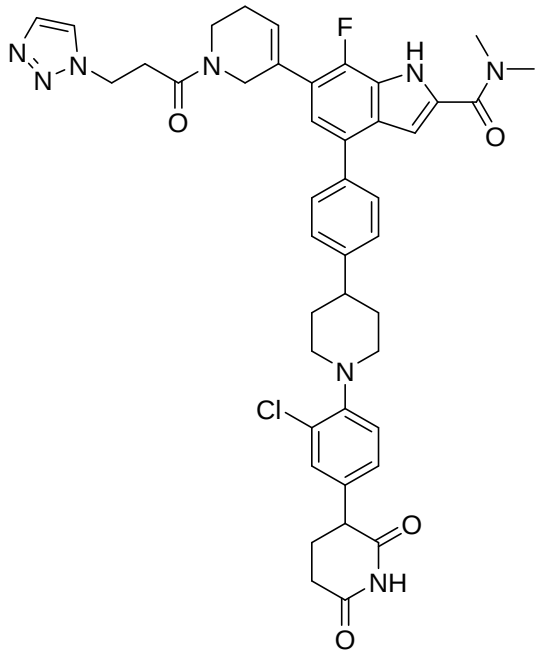
I-1015	
I-1016	

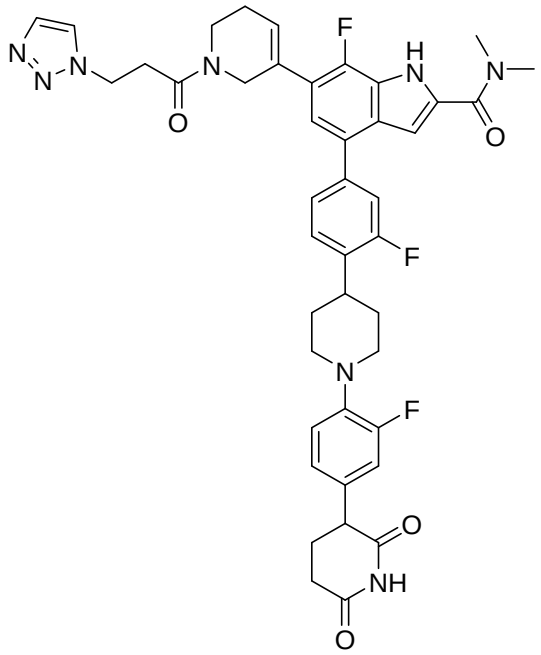
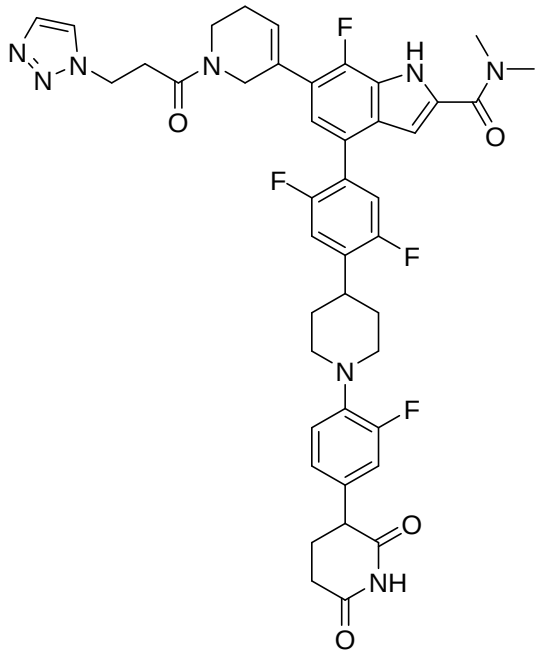
I-1017	
I-1018	

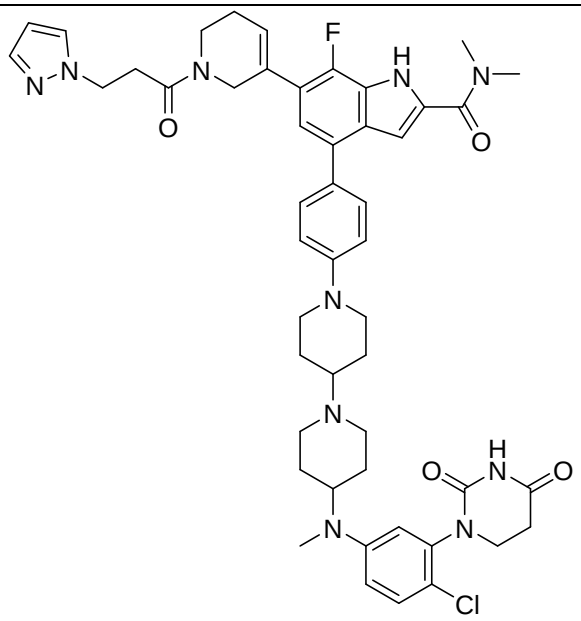
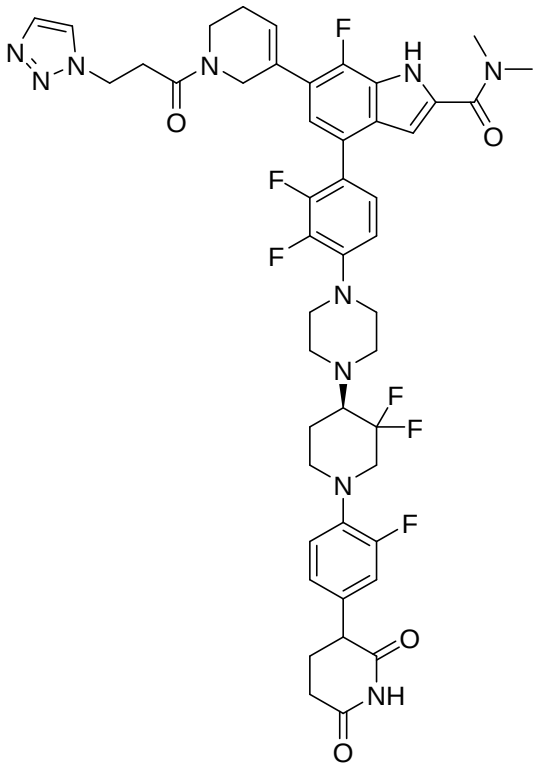
I-1019	
I-1020	

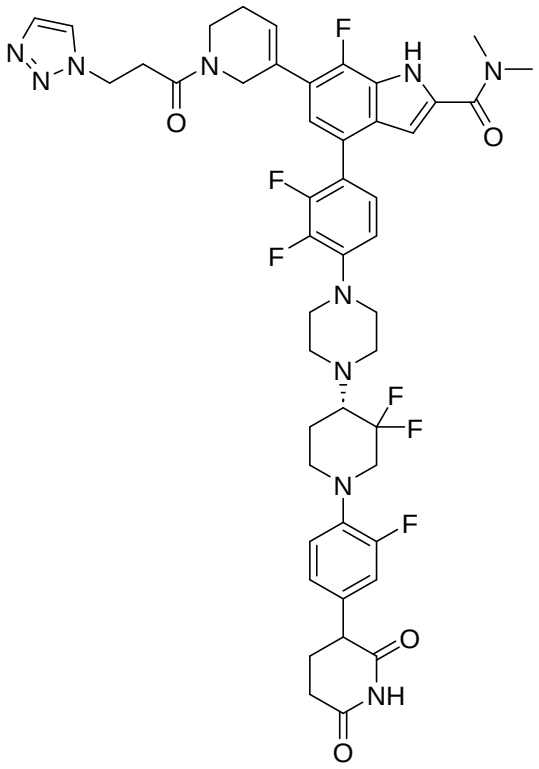
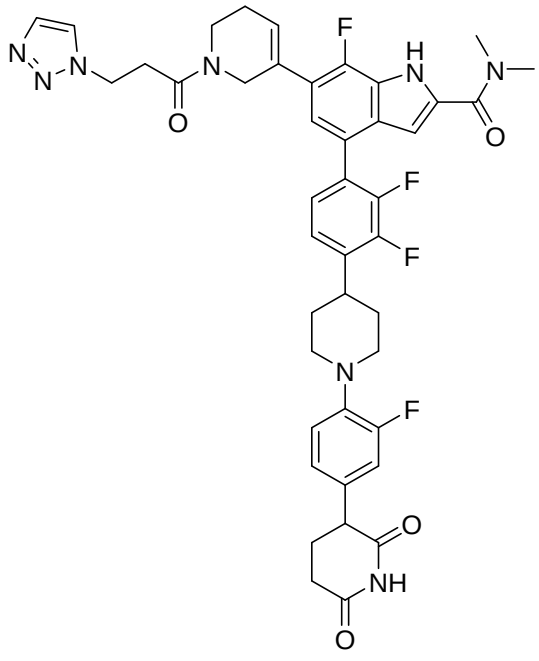
I-1021	
I-1022	

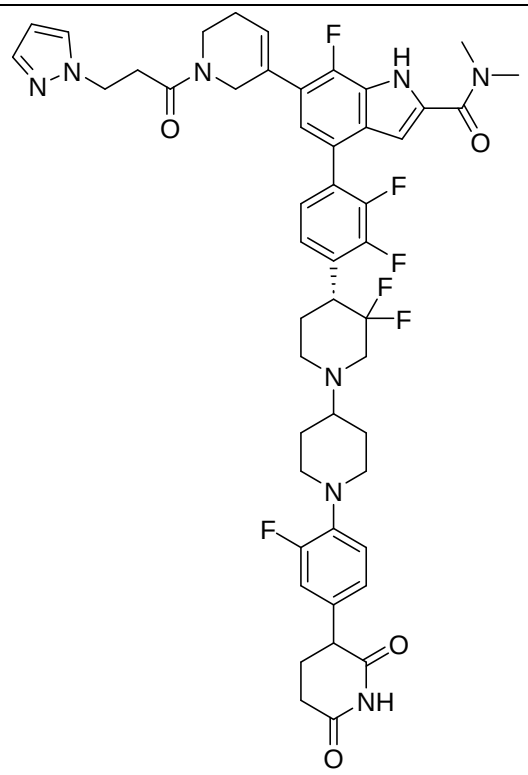
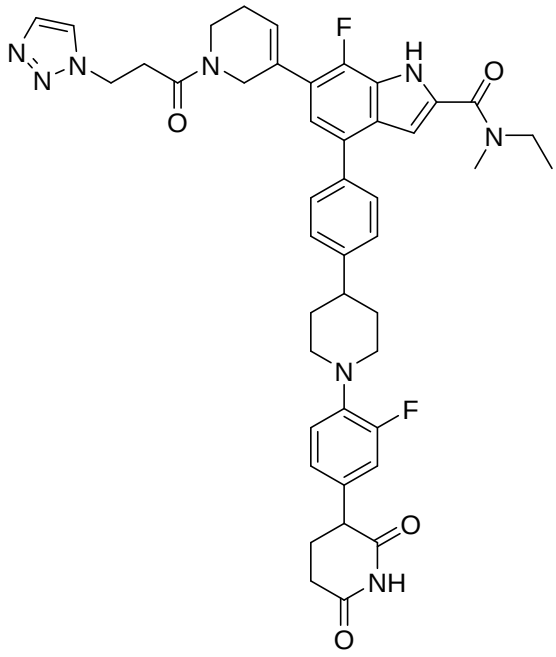
I-1023	
I-1024	

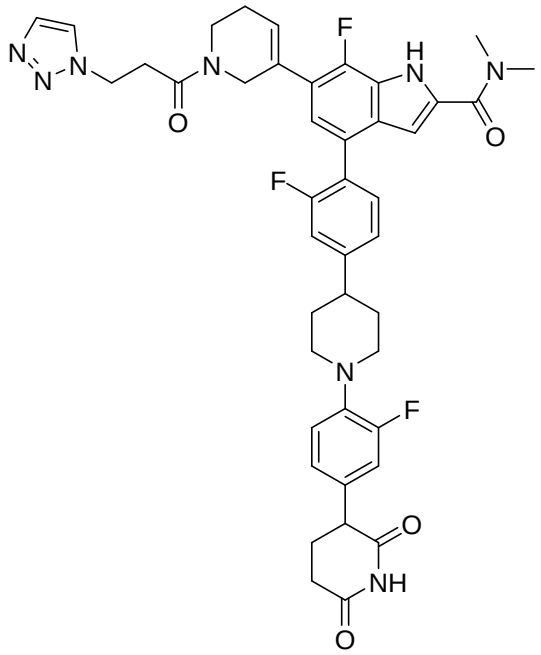
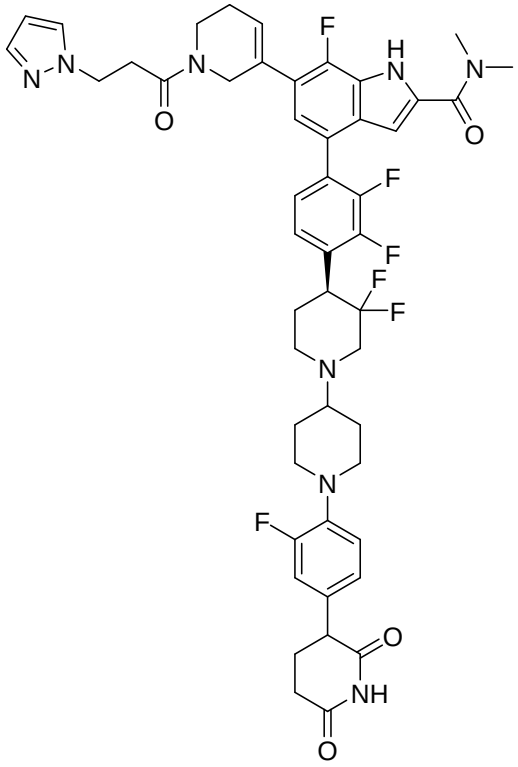
I-1025	
I-1026	

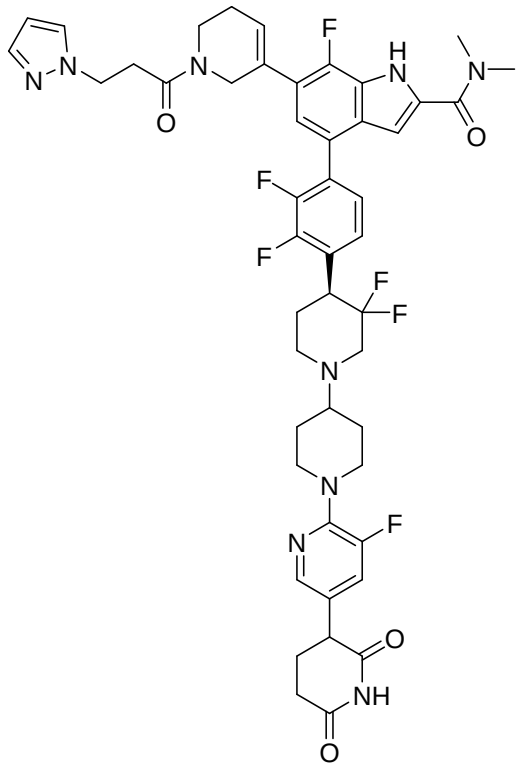
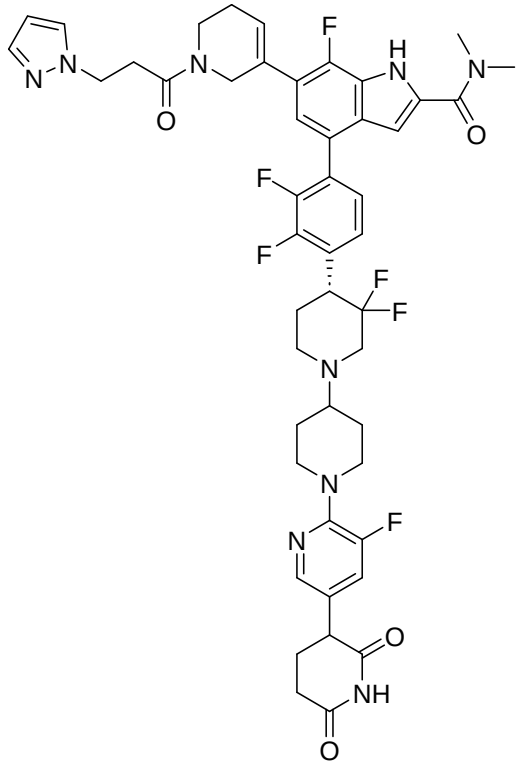
I-1027	
I-1028	

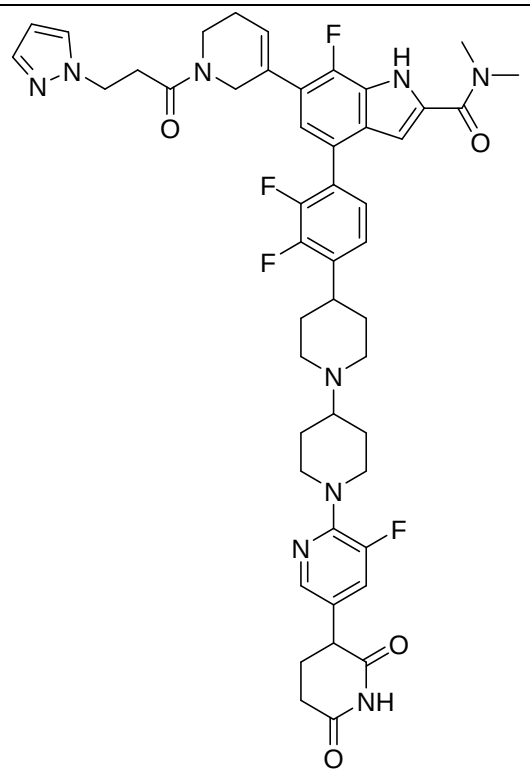
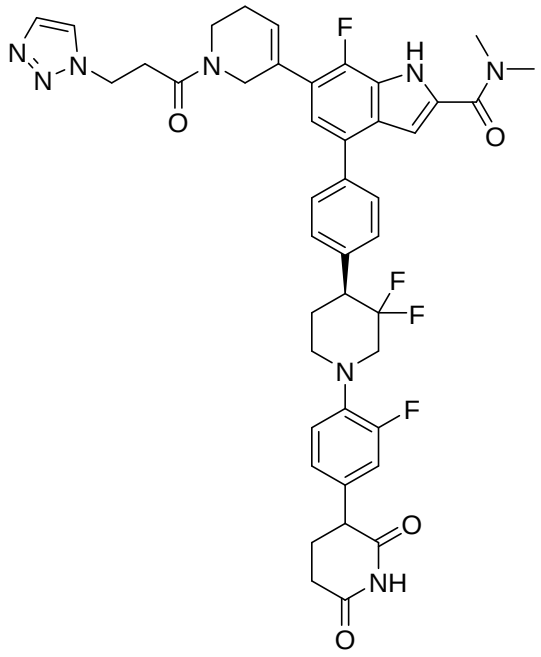
I-1029	
I-1030	

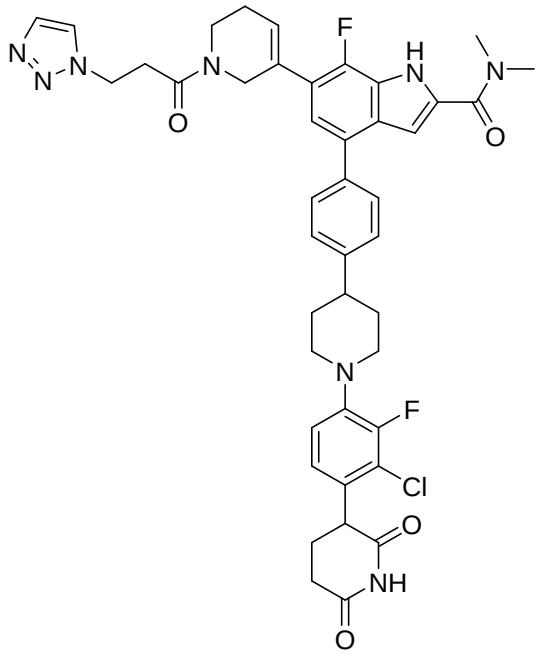
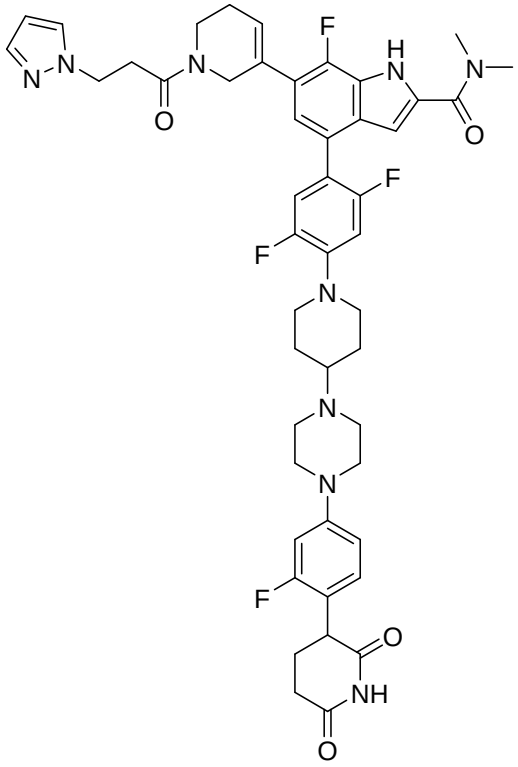
I-1031	
I-1032	

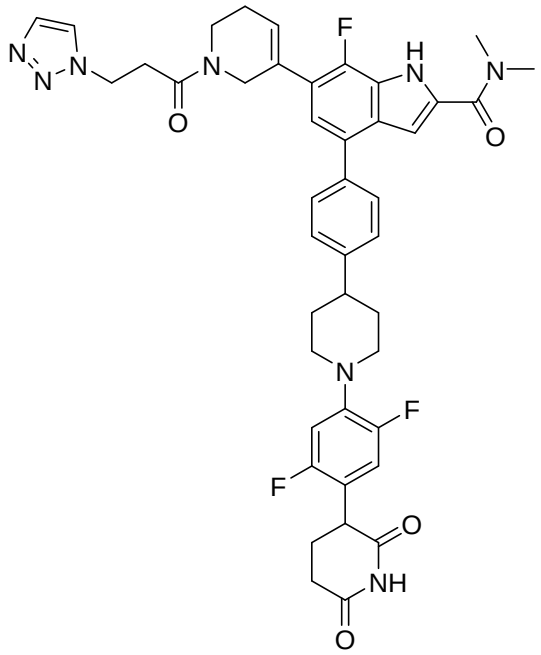
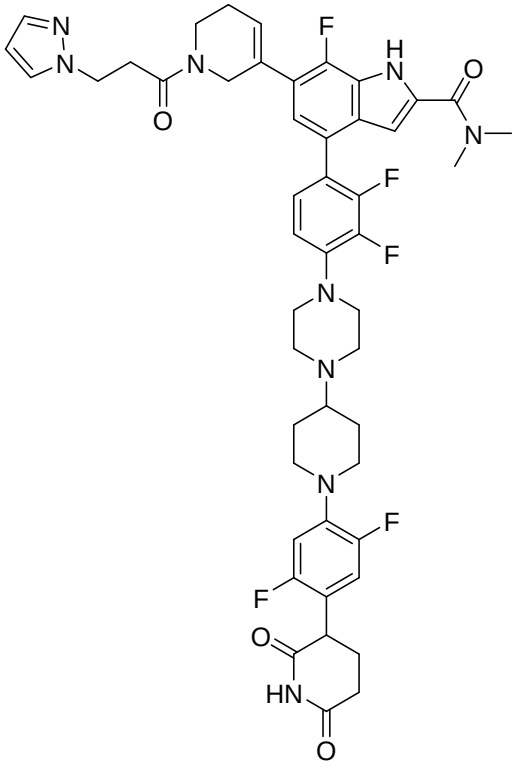
I-1033	
I-1034	

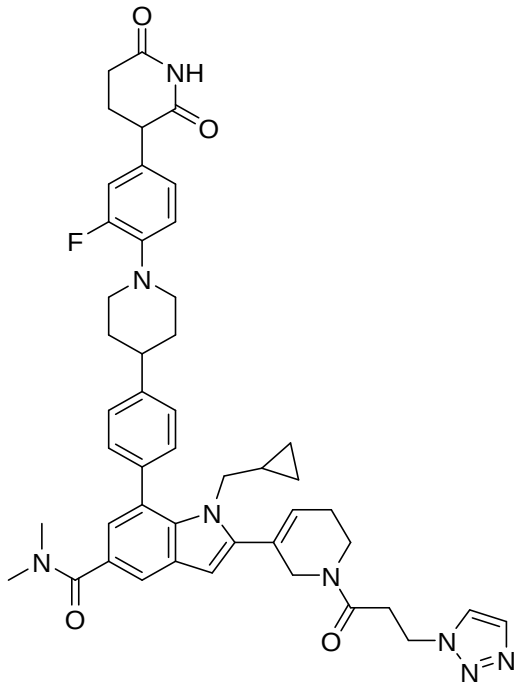
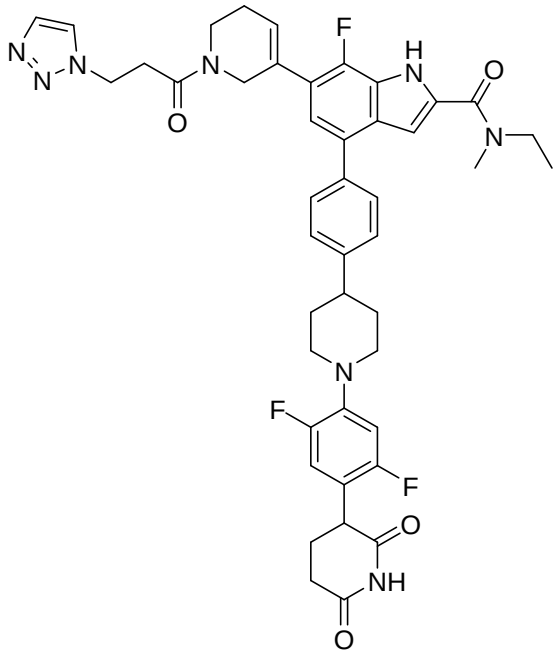
I-1035	
I-1036	

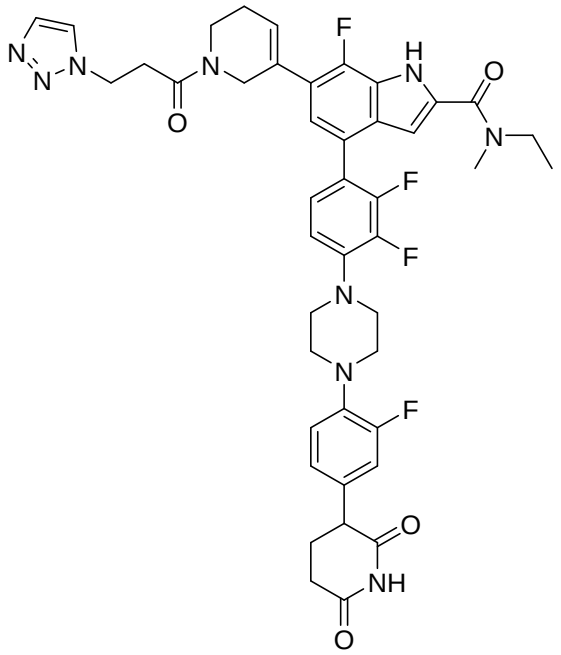
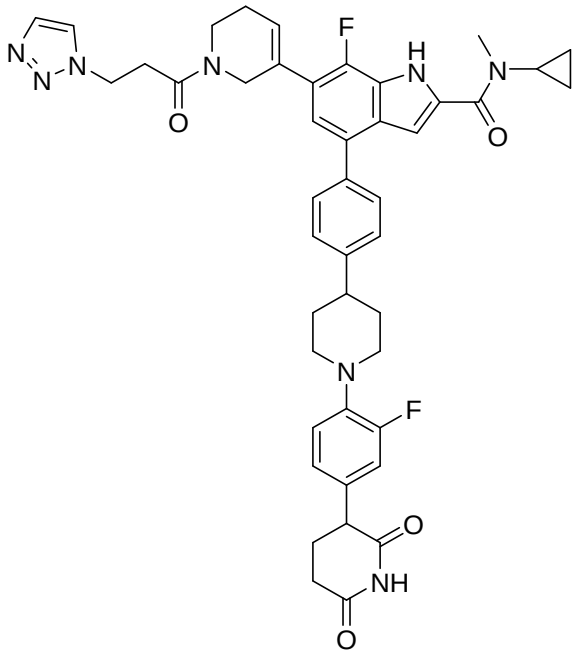
I-1037	
I-1038	

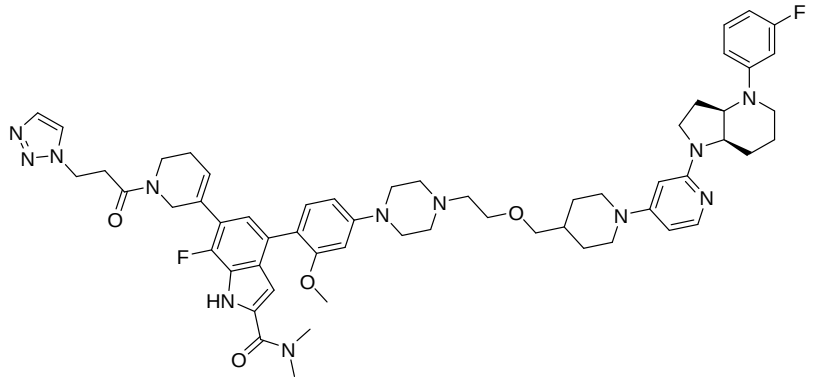
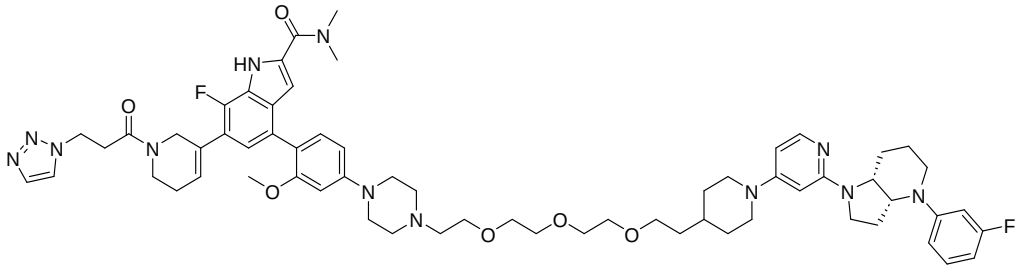
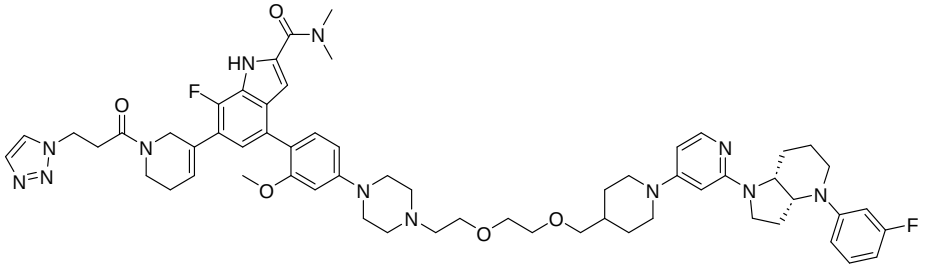
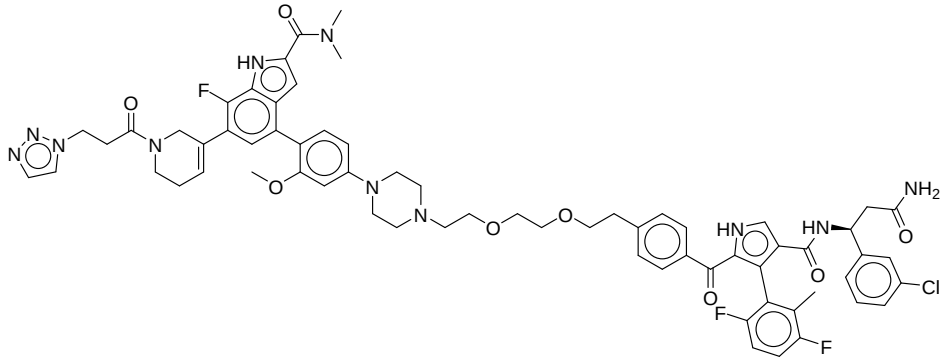
I-1039	
I-1040	

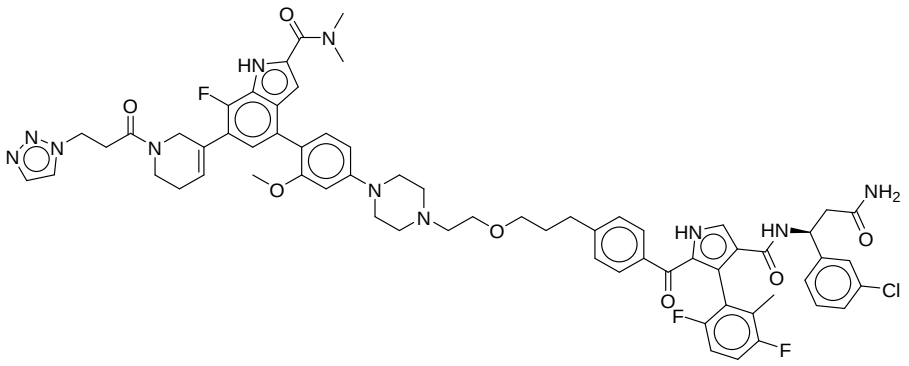
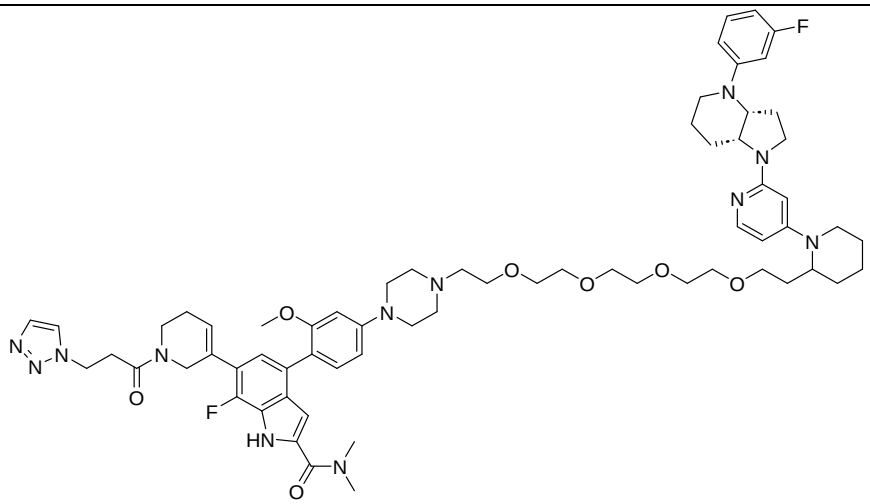
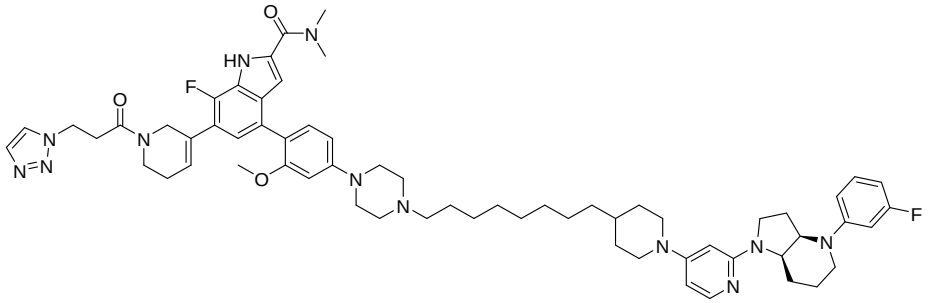
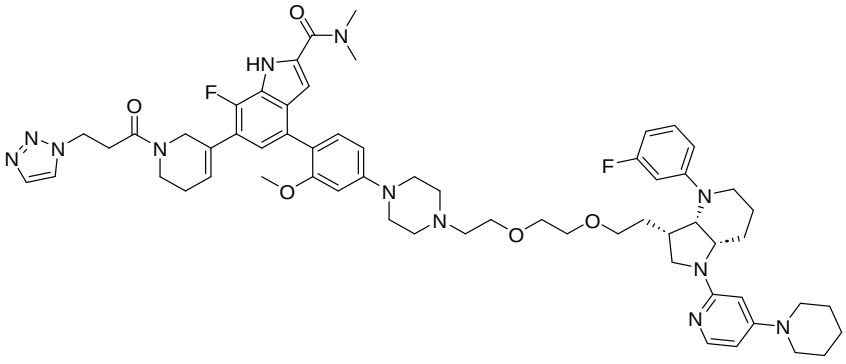
I-1041	
I-1042	

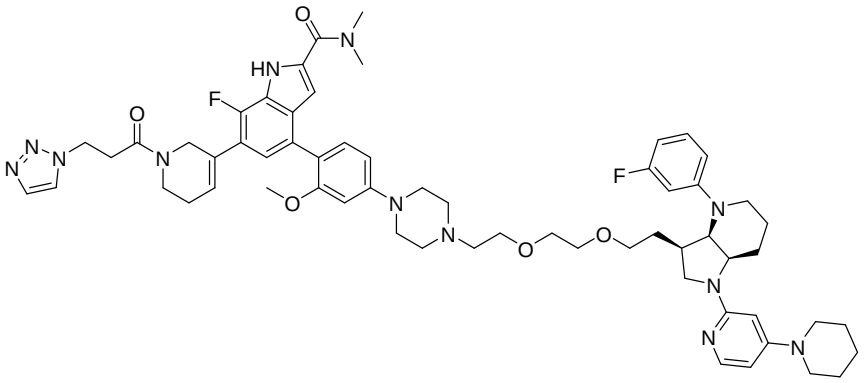
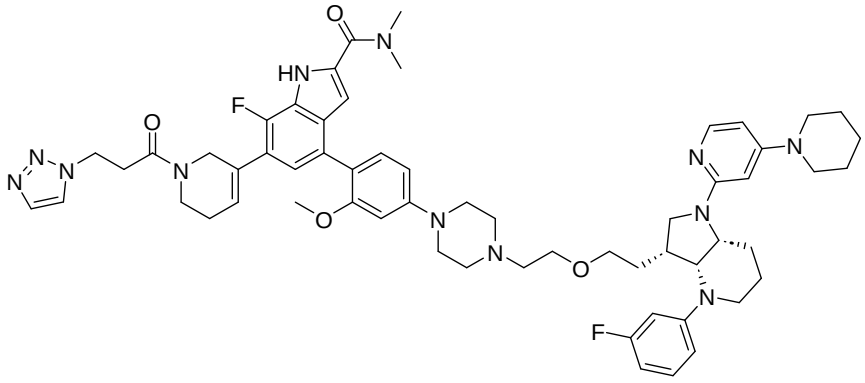
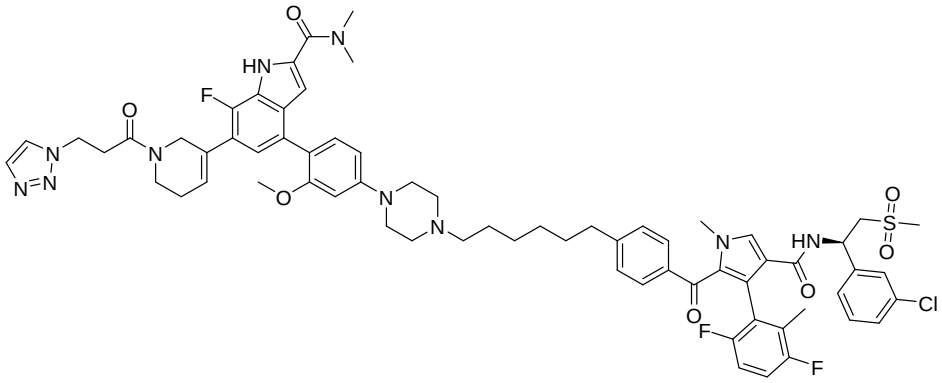
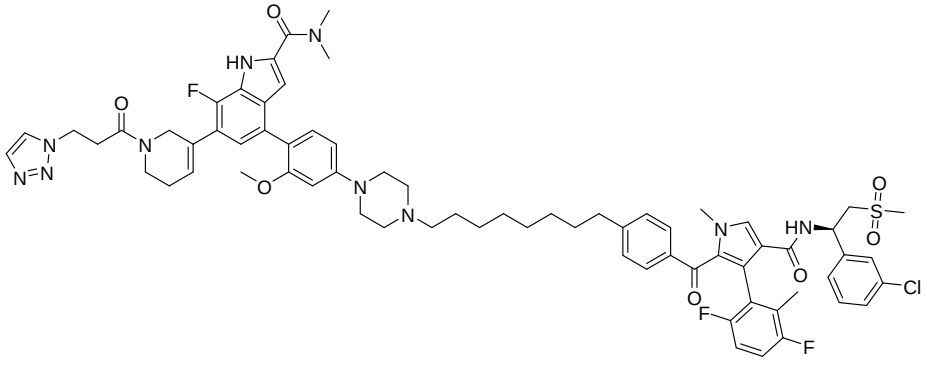
I-1043	
I-1044	

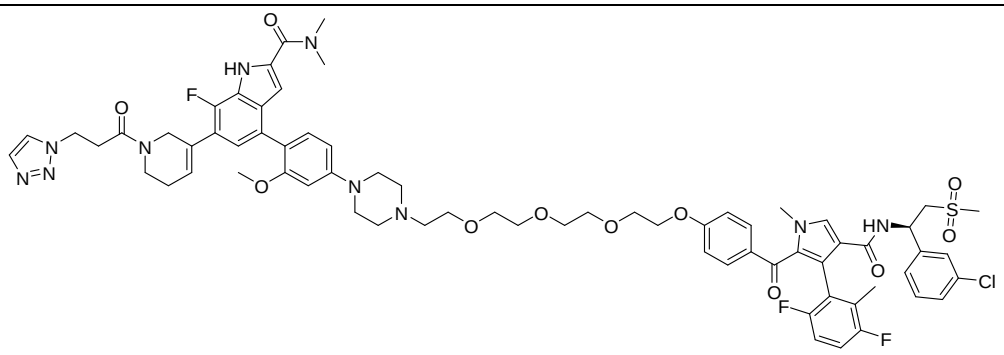
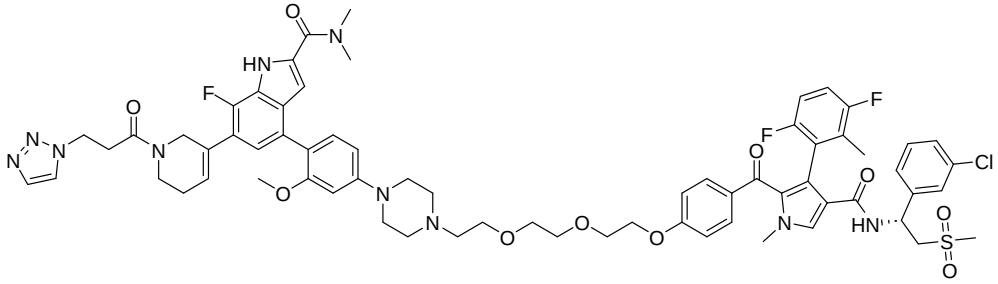
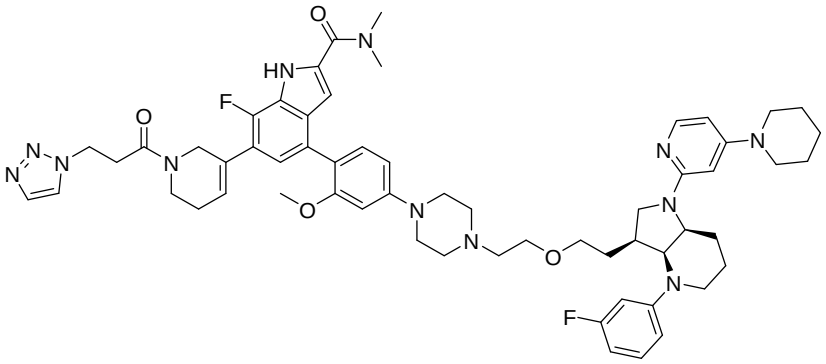
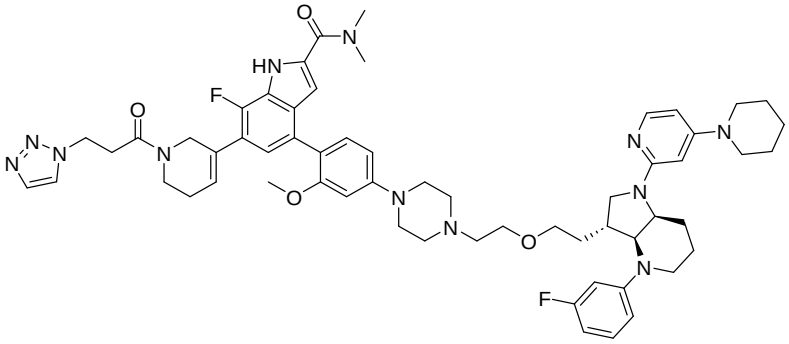
I-1045	
I-1046	

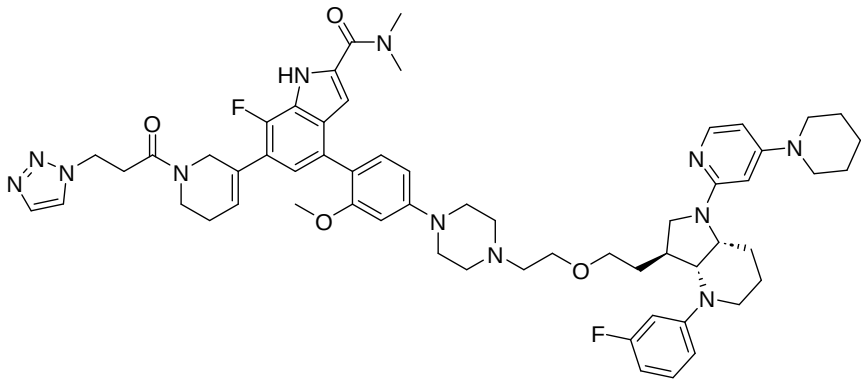
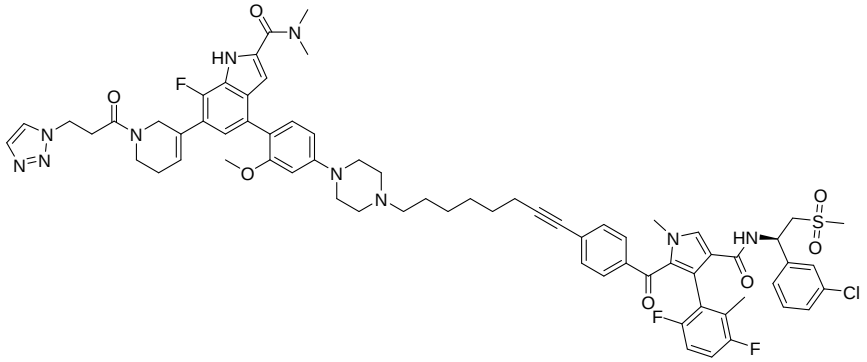
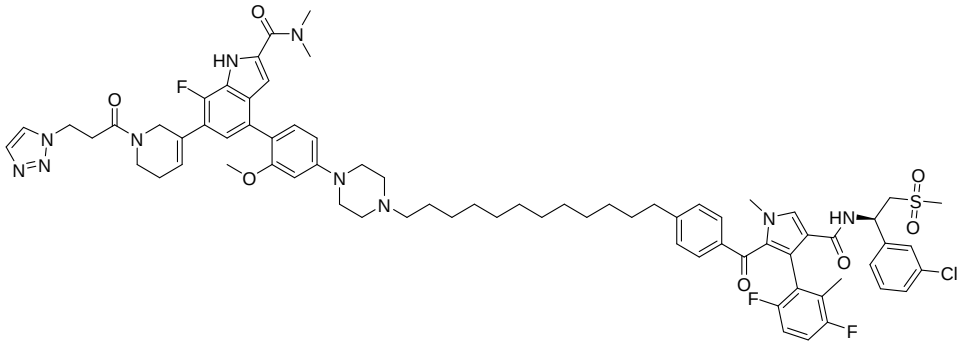
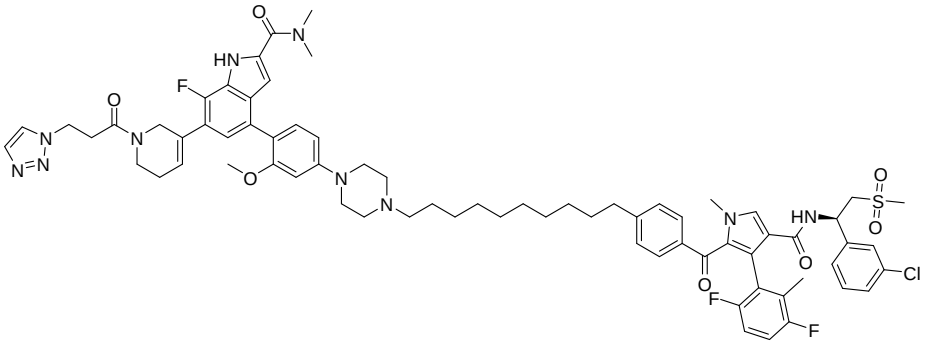
I-1047	
I-1048	

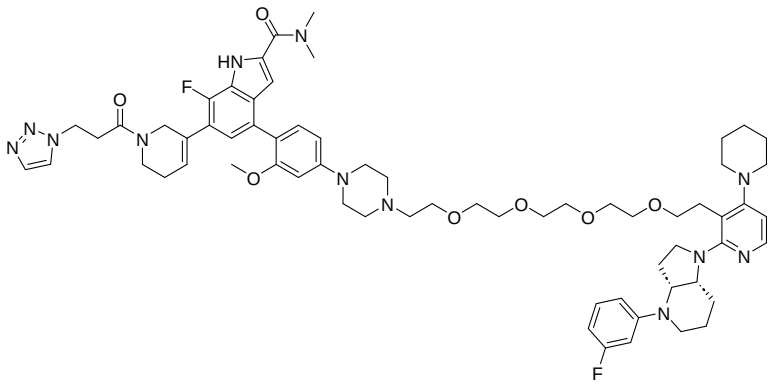
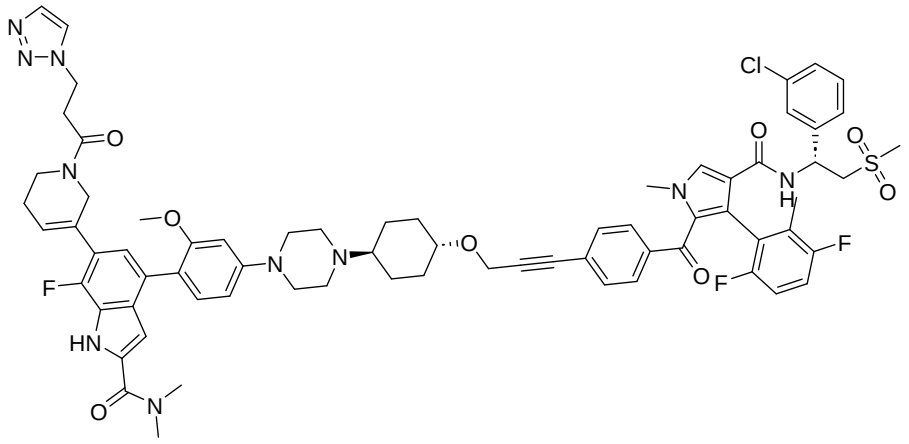
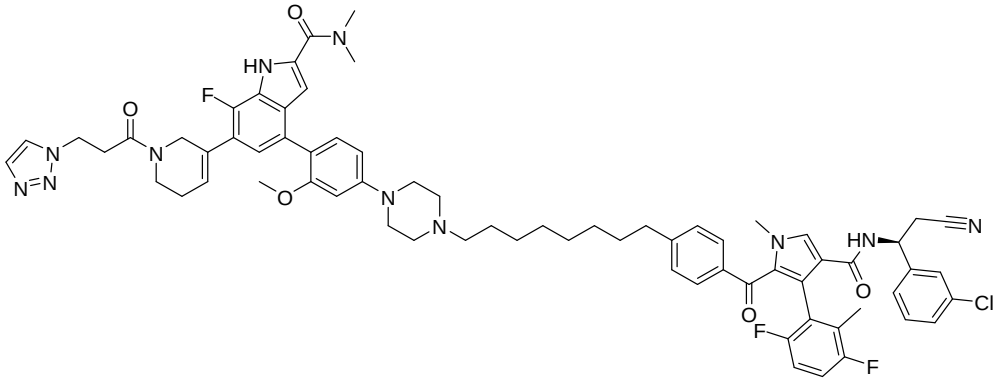
I-1049	
I-1050	
I-1051	
I-1052	

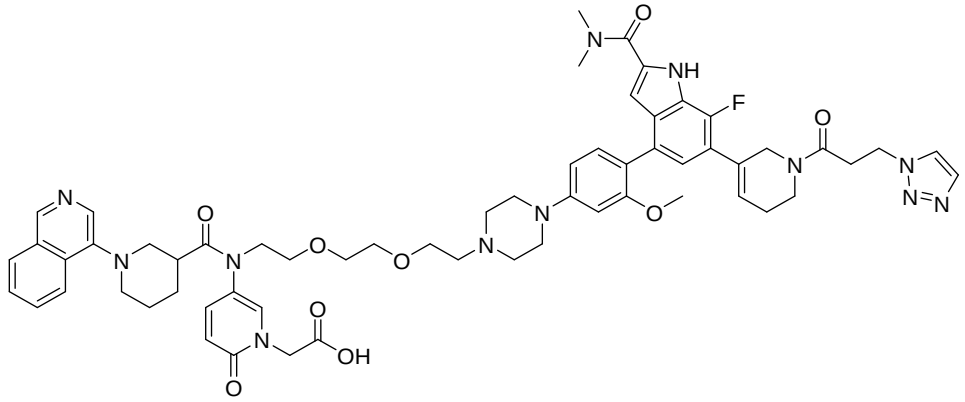
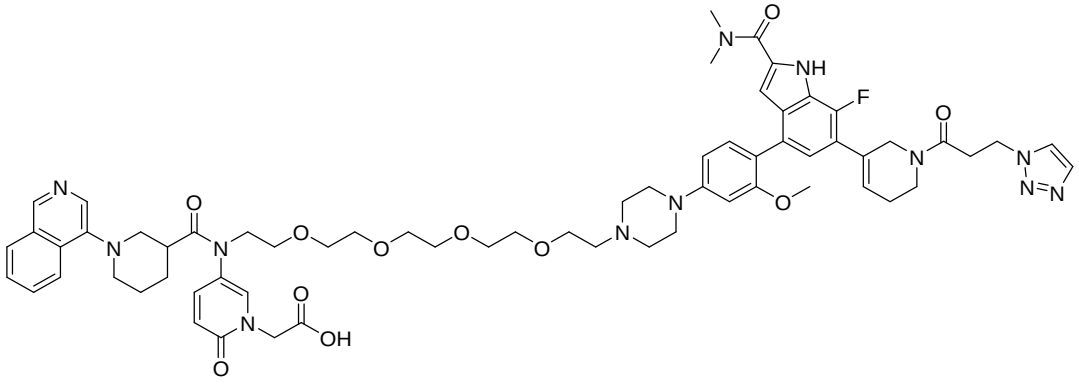
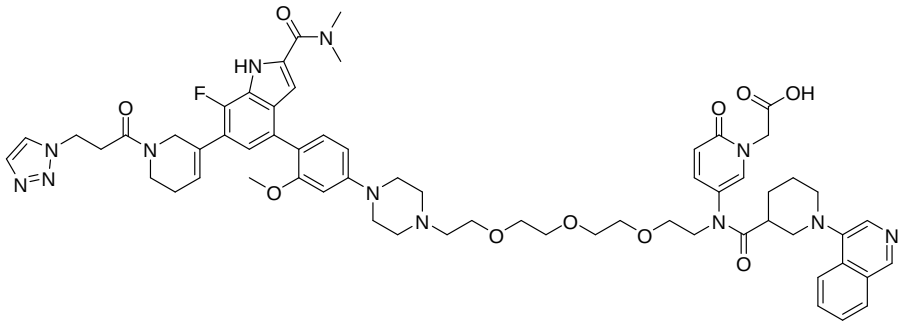
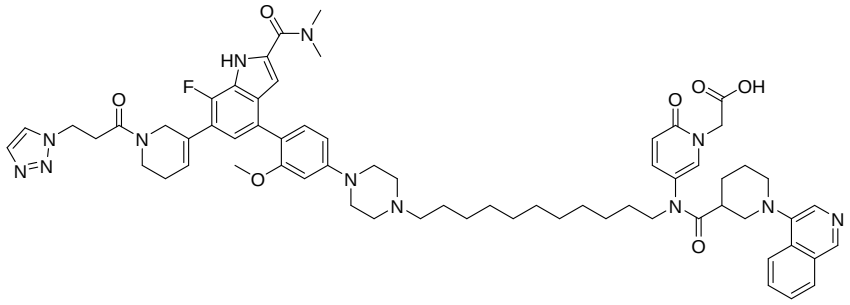
I-1053	
I-1054	
I-1055	
I-1056	

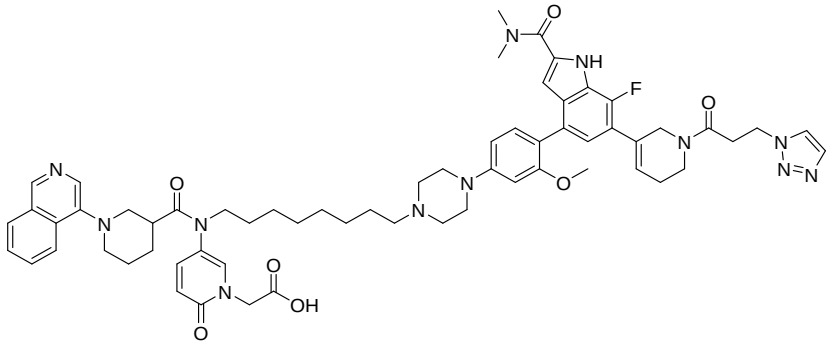
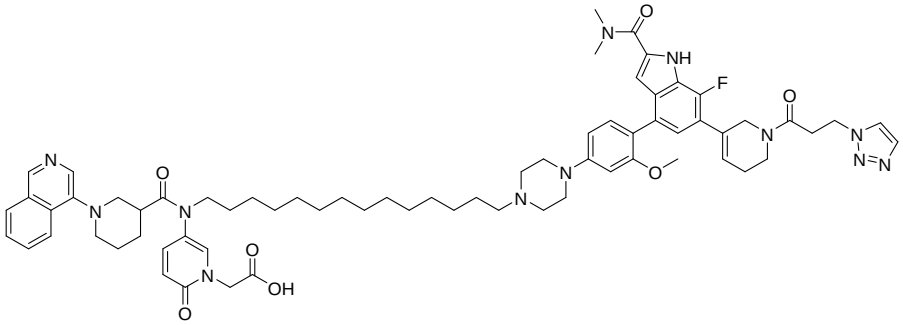
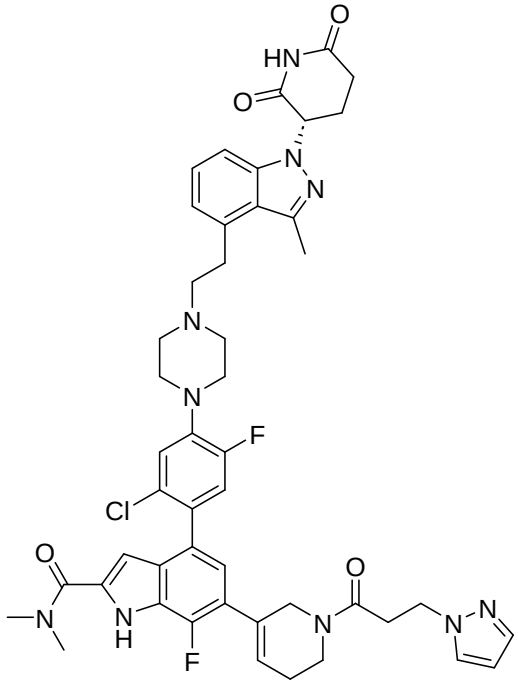
I-1057	
I-1058	
I-1059	
I-1060	

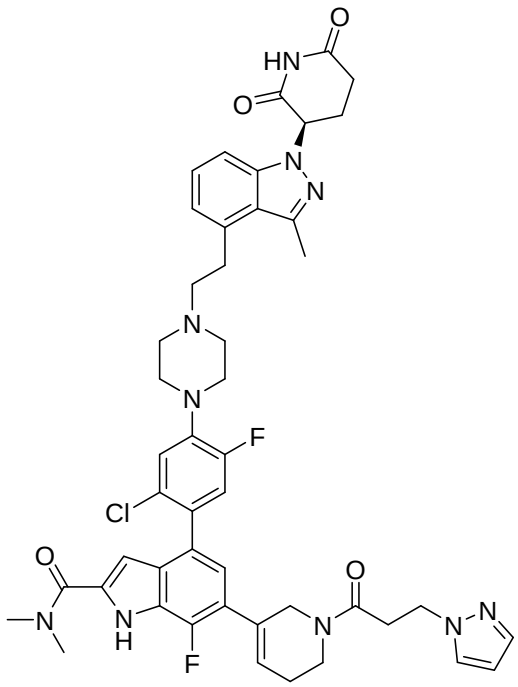
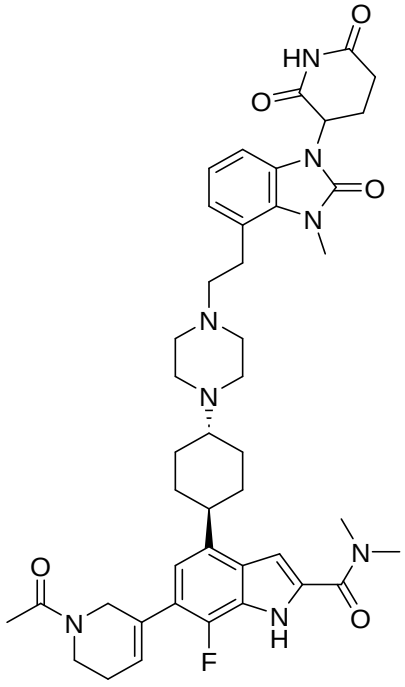
I-1061	
I-1062	
I-1063	
I-1064	

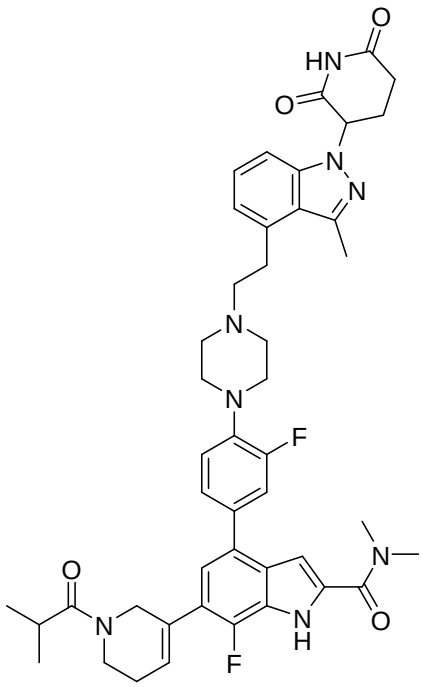
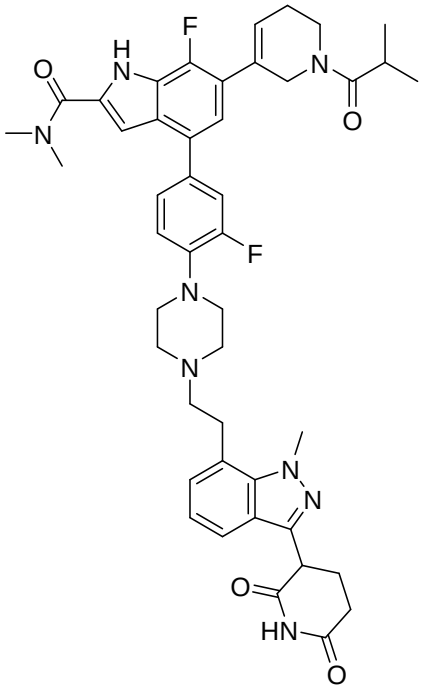
I-1065	
I-1066	
I-1067	
I-1068	

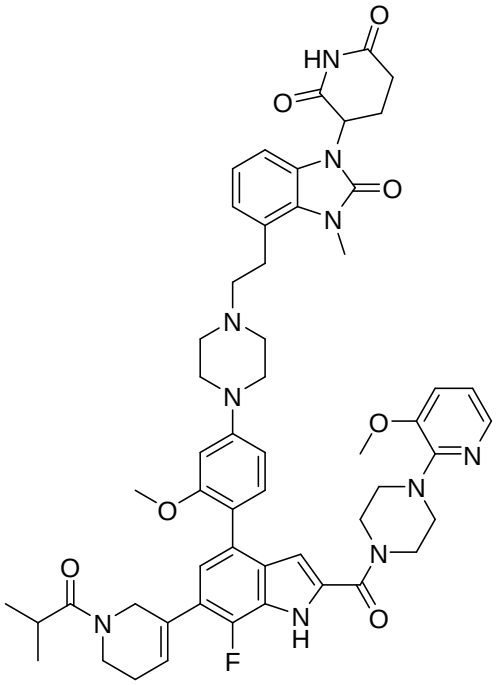
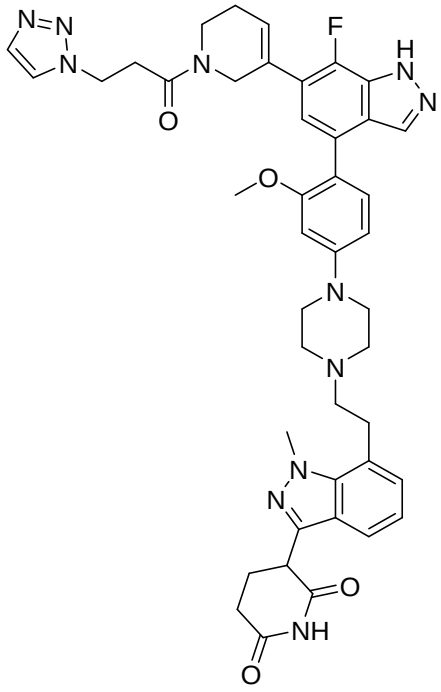
I-1069	
I-1070	
I-1071	

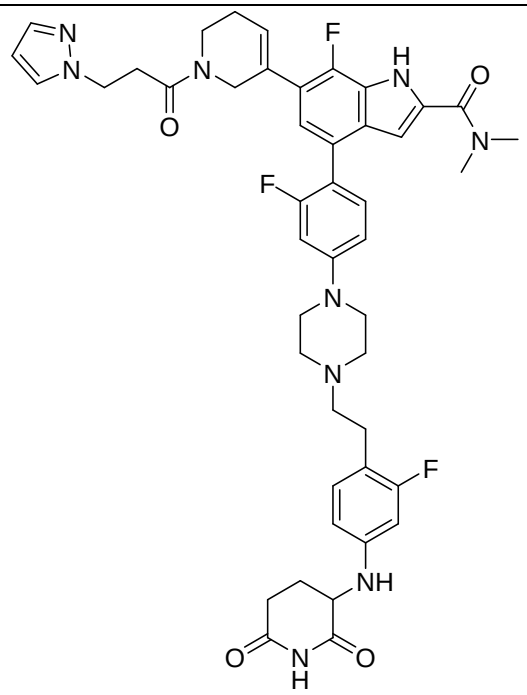
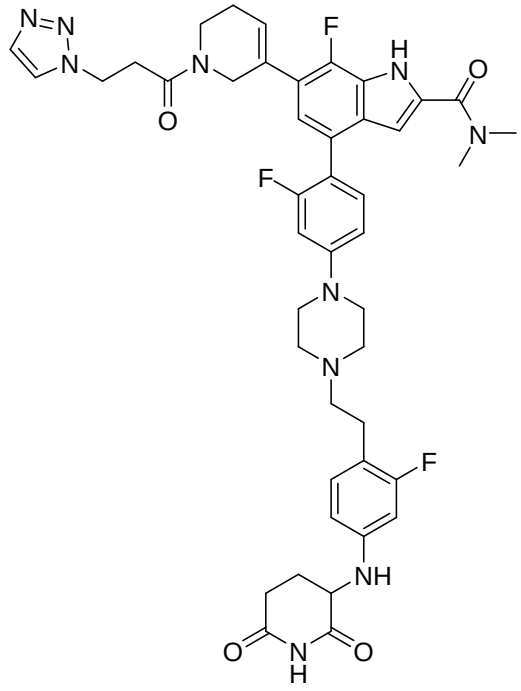
I-1072	
I-1073	
I-1074	
I-1075	

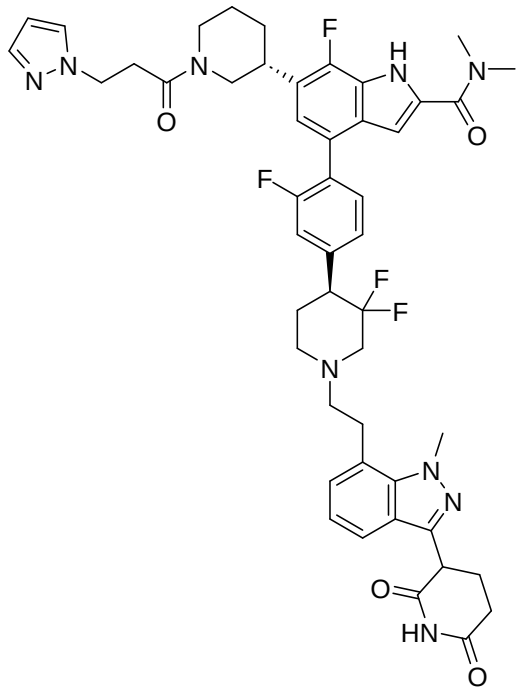
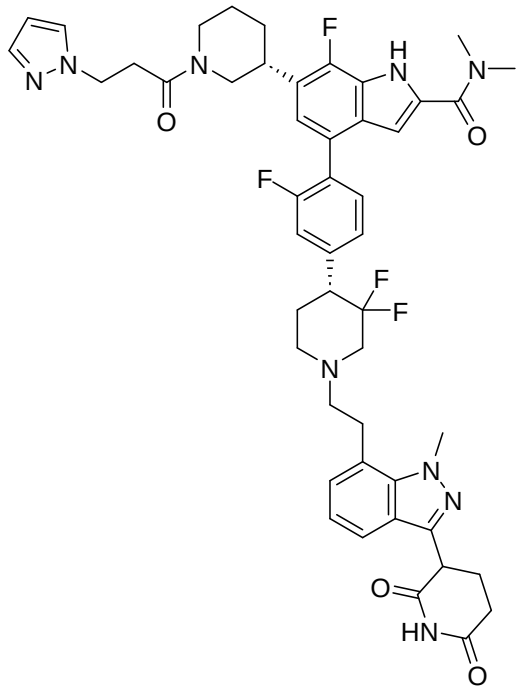
I-1076	
I-1077	
I-1078	

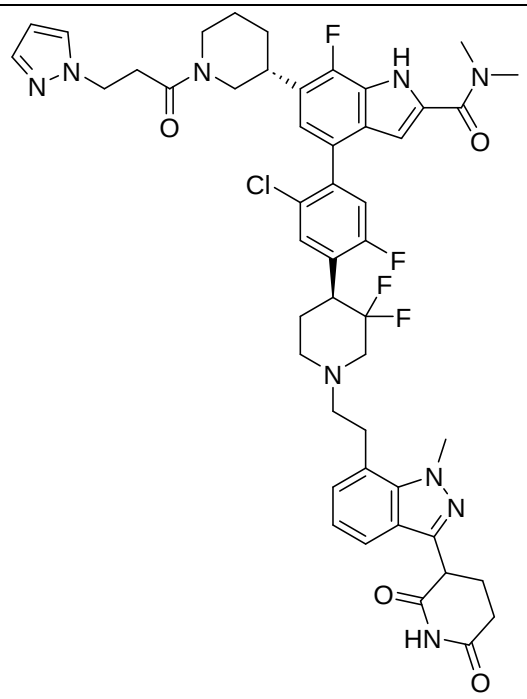
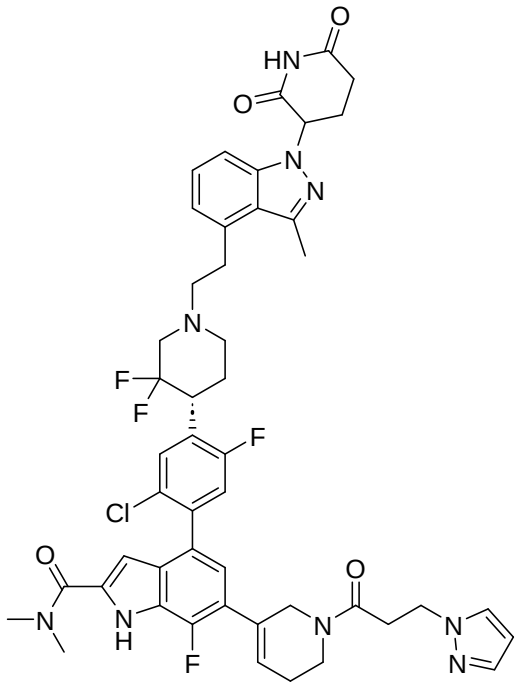
I-1079	
I-1080	

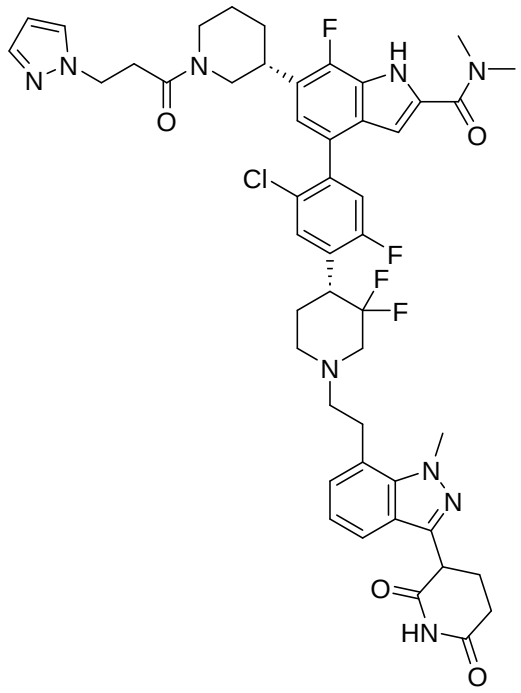
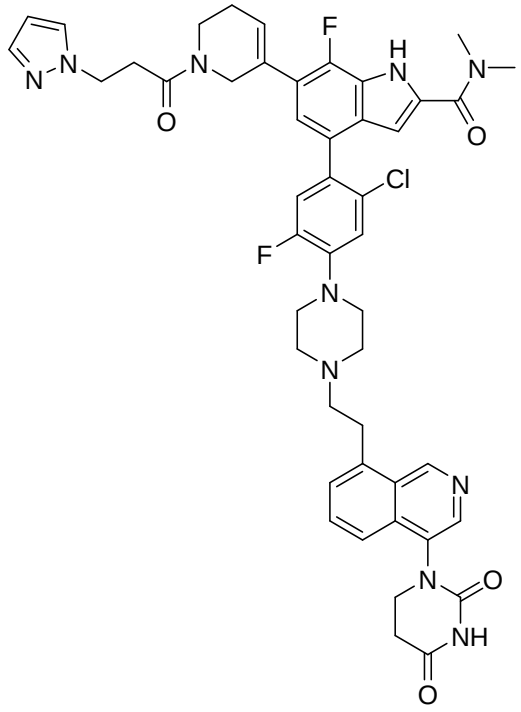
I-1081	
I-1082	

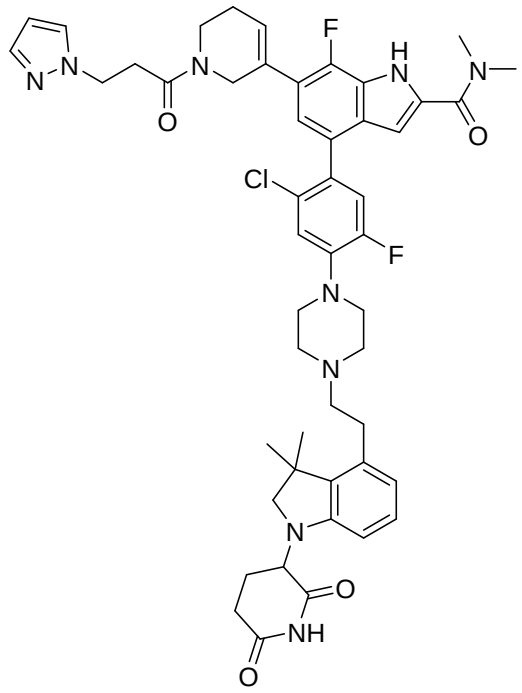
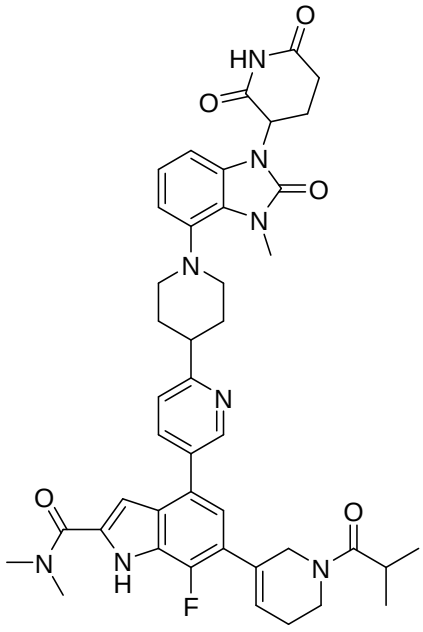
I-1083	
I-1084	

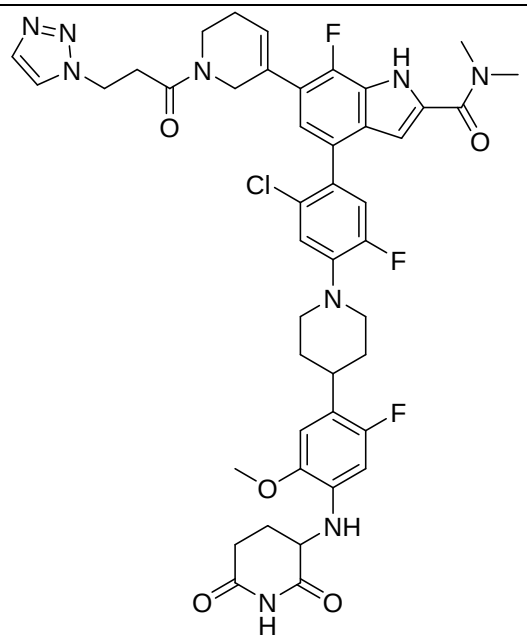
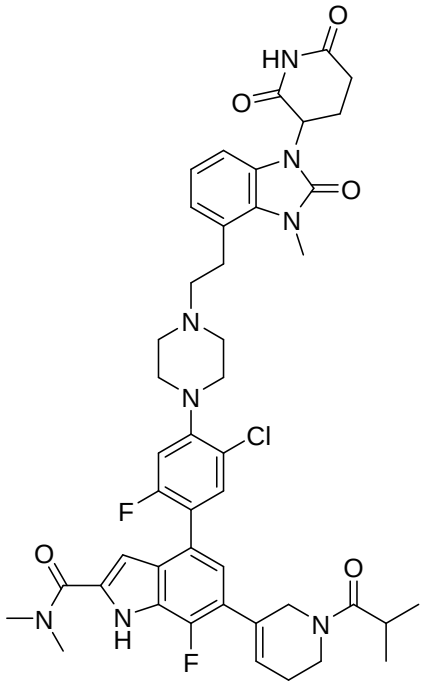
I-1085	
I-1086	

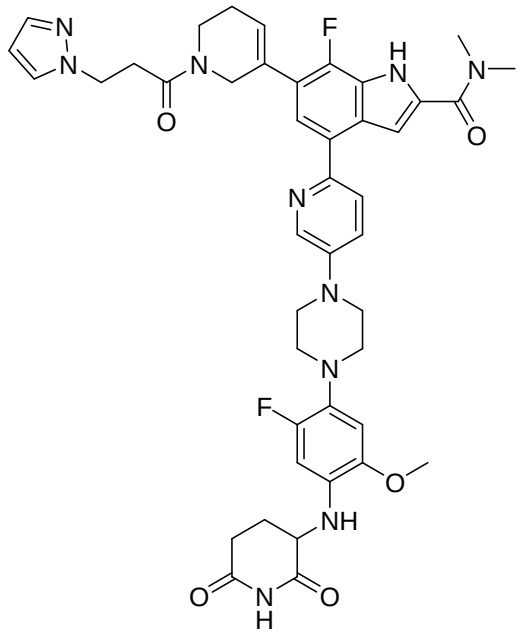
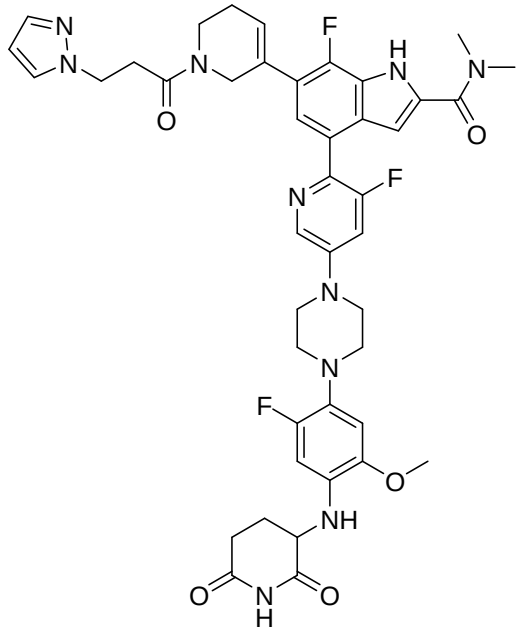
I-1087	
I-1088	

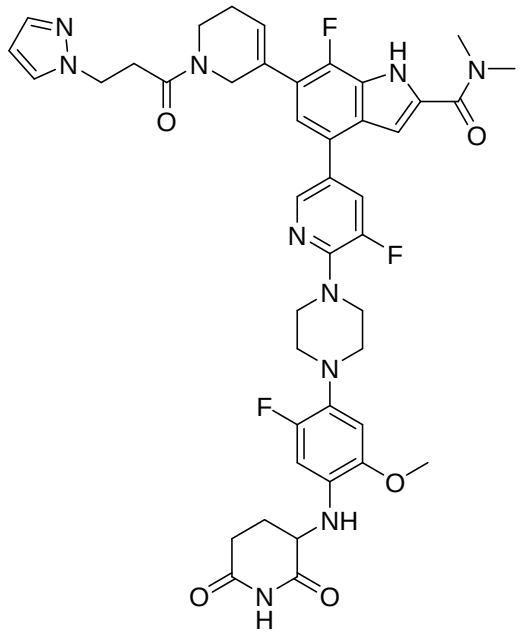
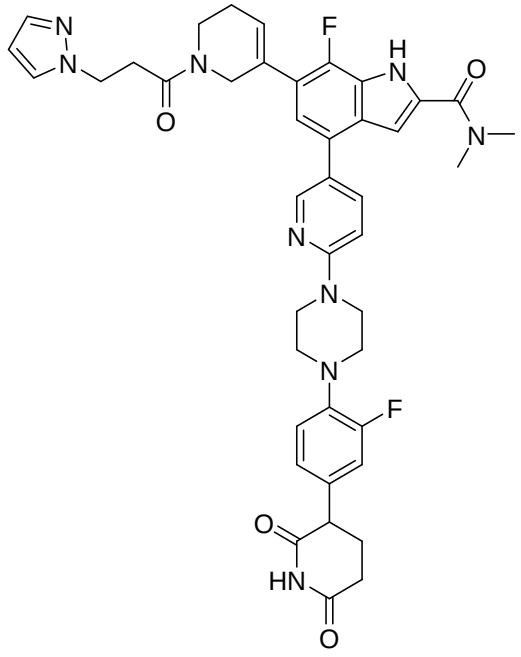
I-1089	
I-1090	

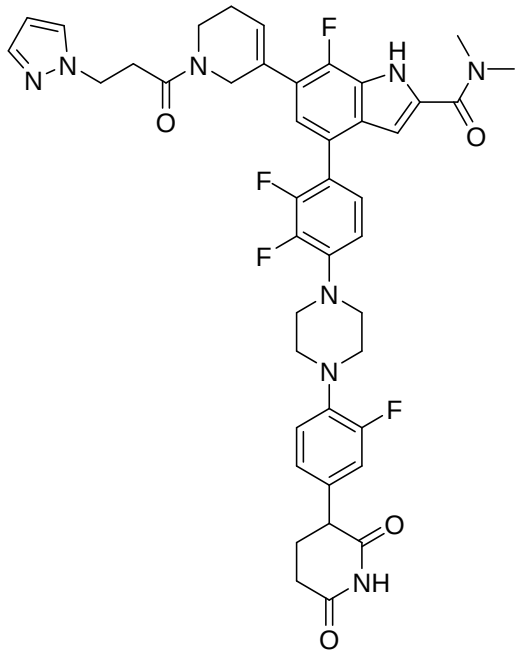
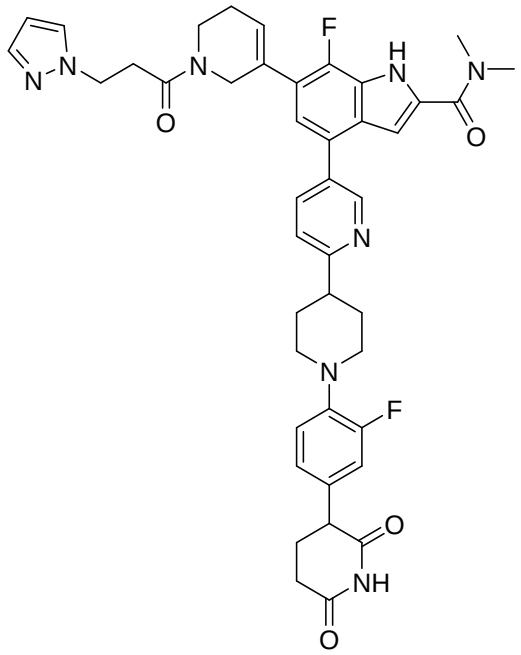
I-1091	
I-1092	

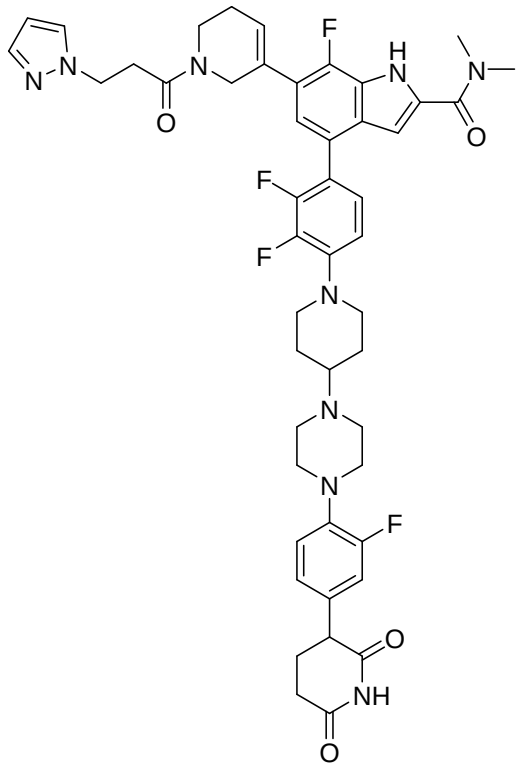
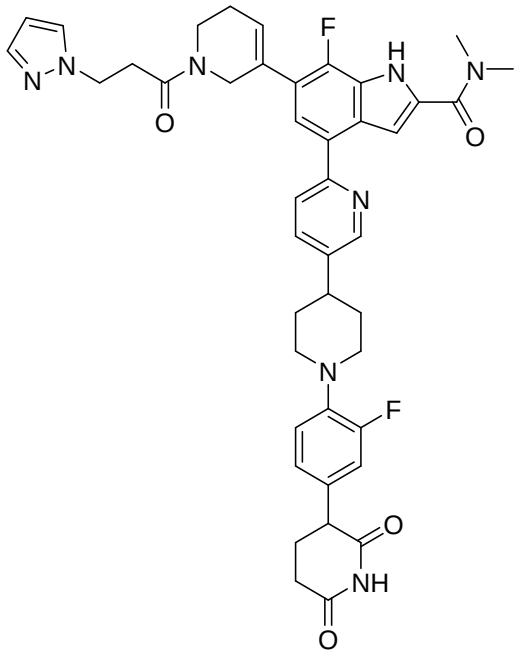
I-1093	
I-1094	

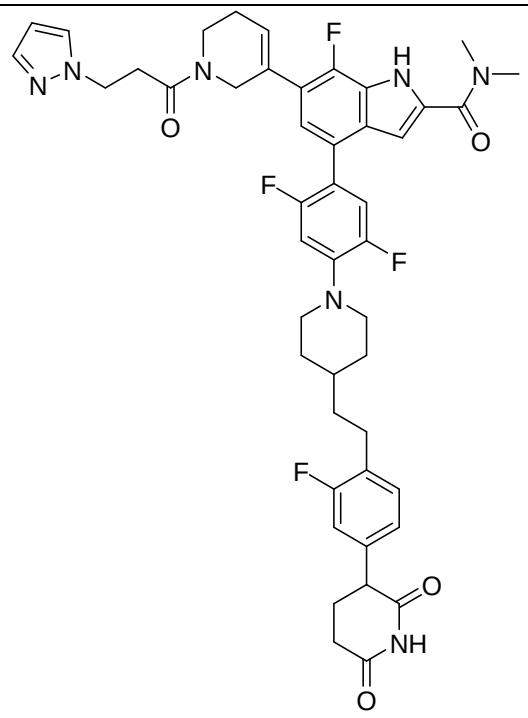
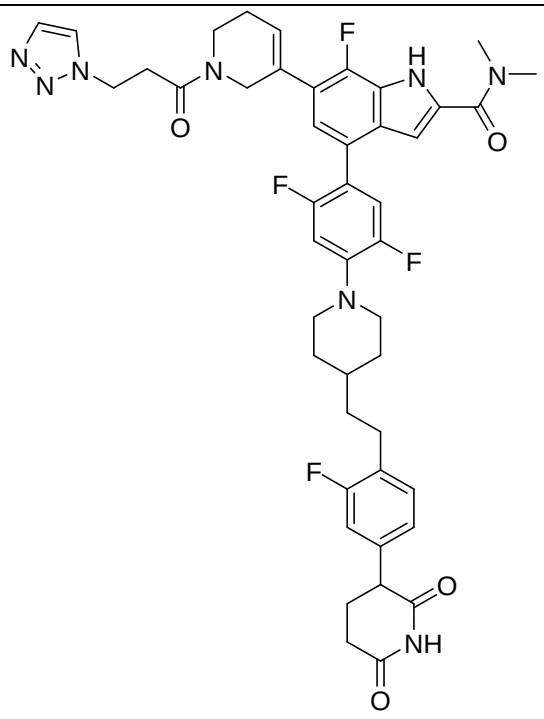
I-1095	
I-1096	

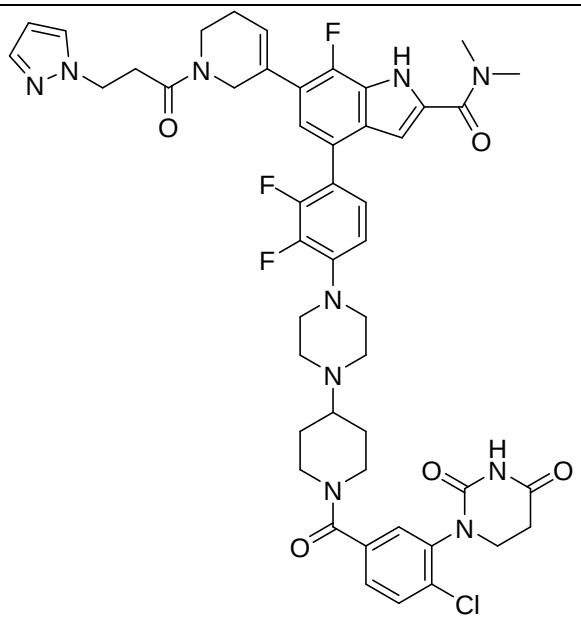
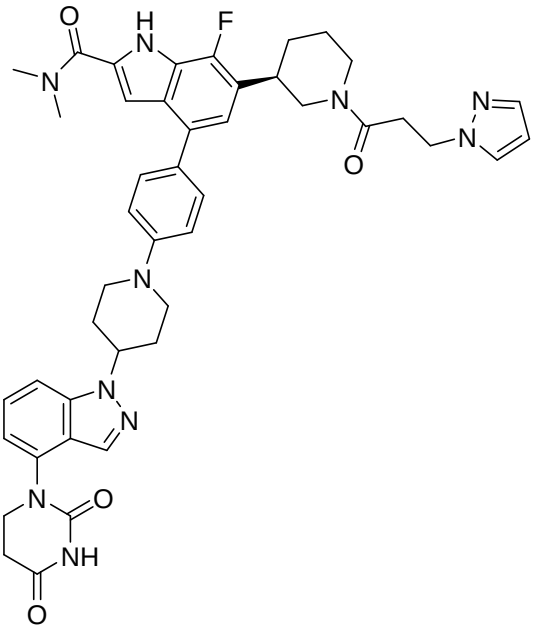
I-1097	
I-1098	

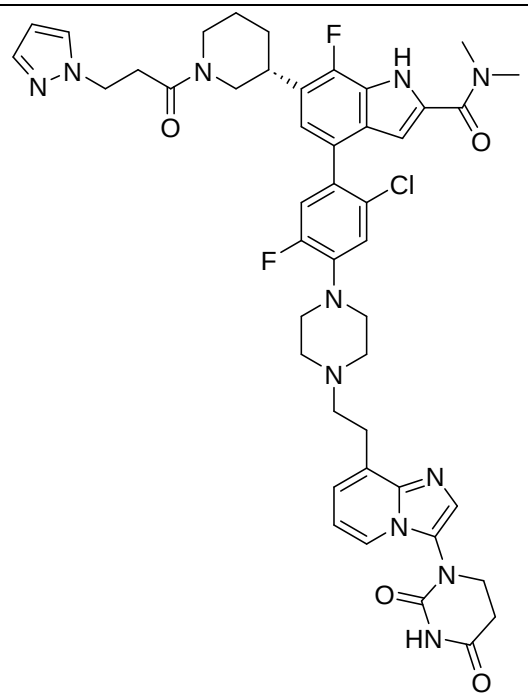
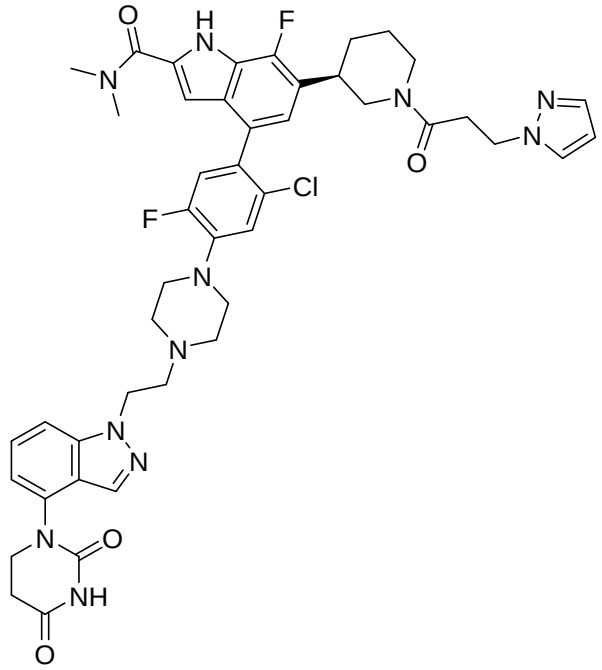
I-1099	
I-1100	

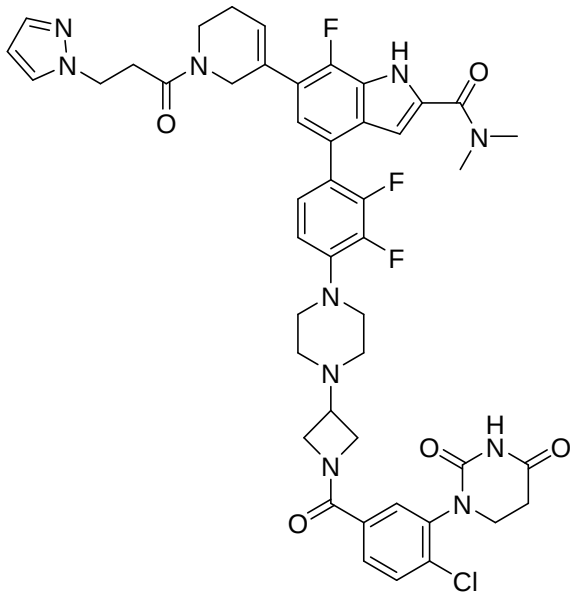
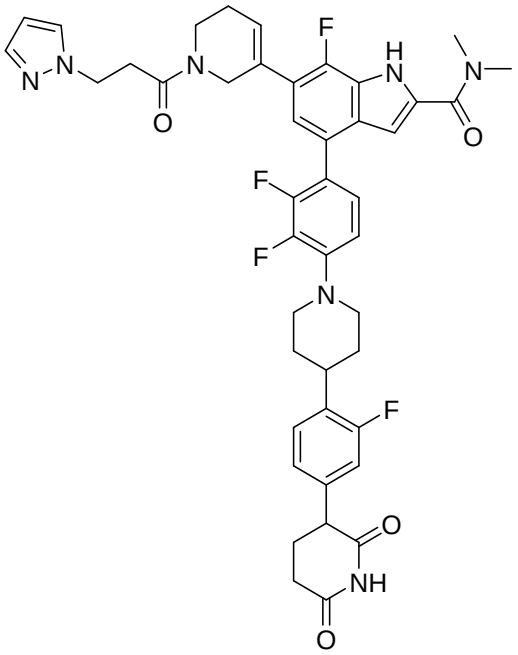
I-1101	
I-1102	

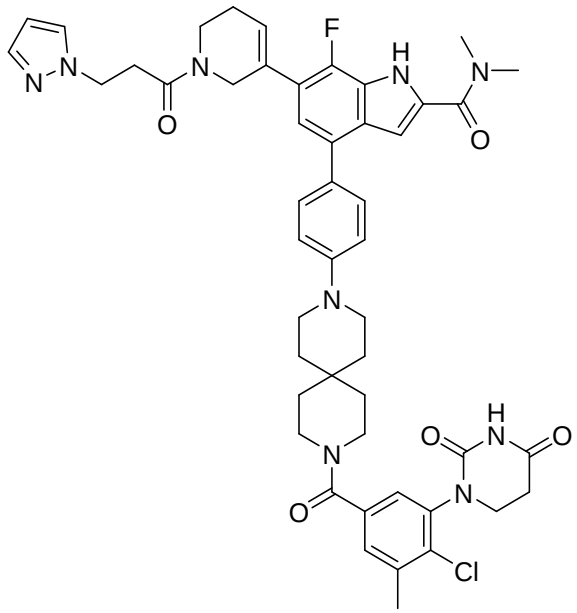
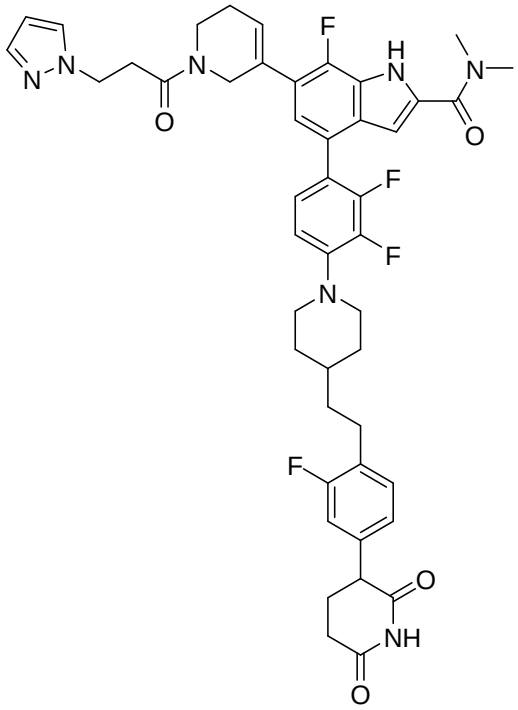
I-1103	
I-1104	

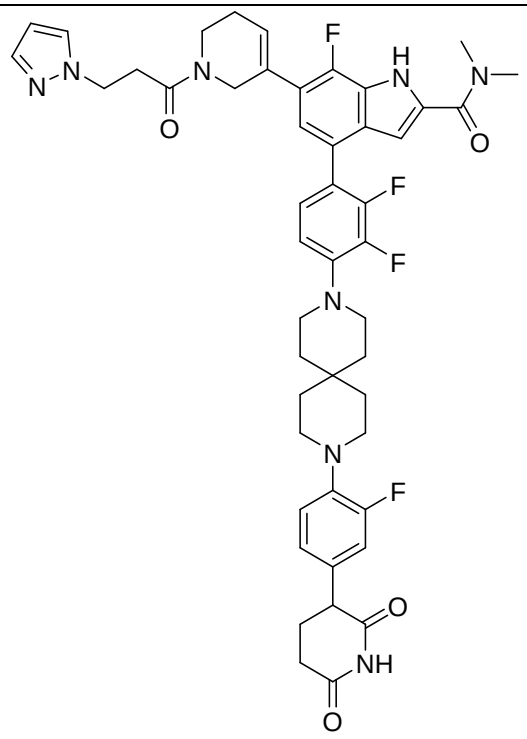
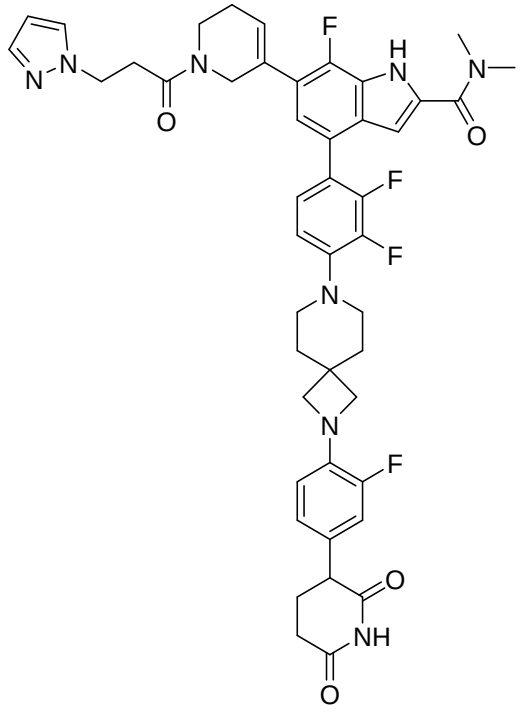
I-1105	
I-1106	

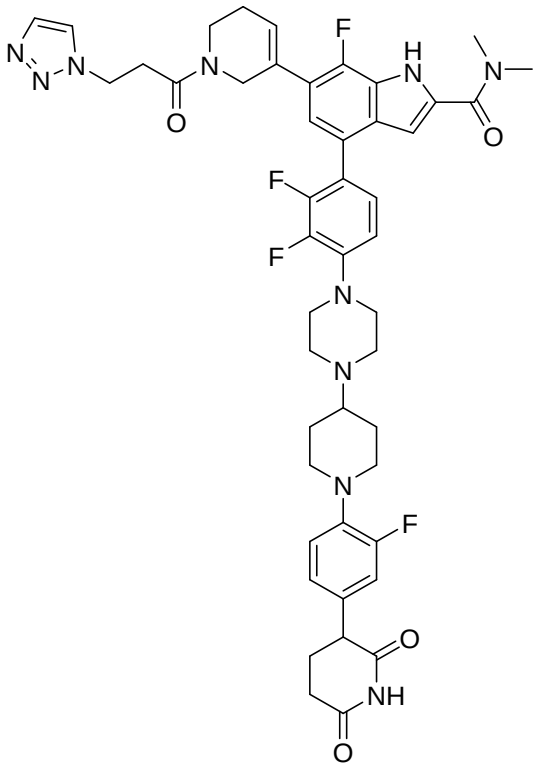
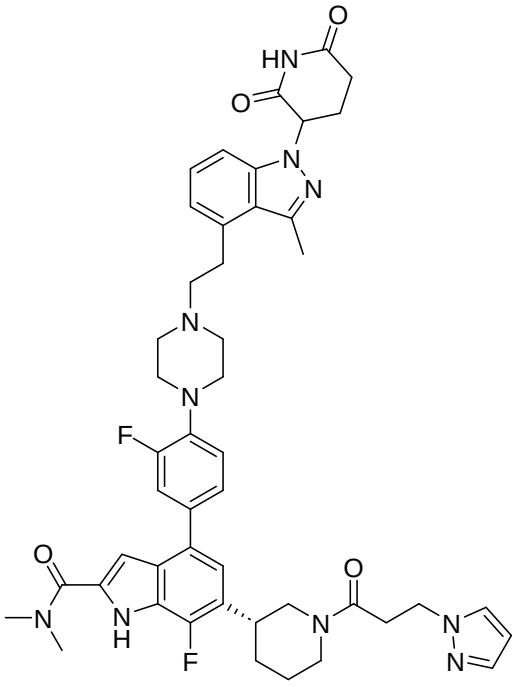
I-1107	
I-1108	

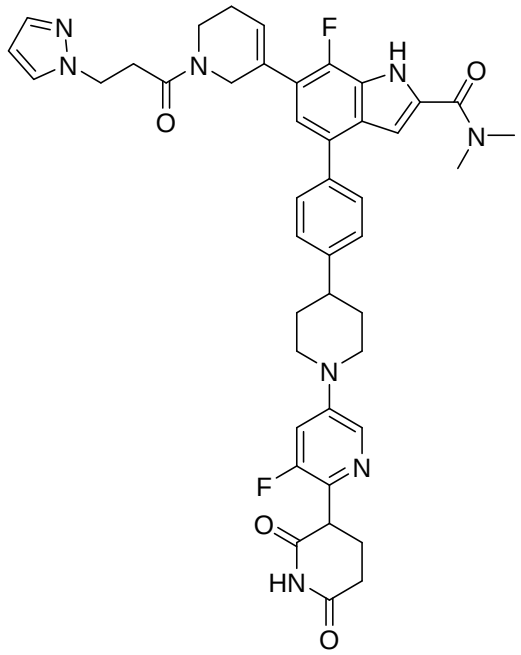
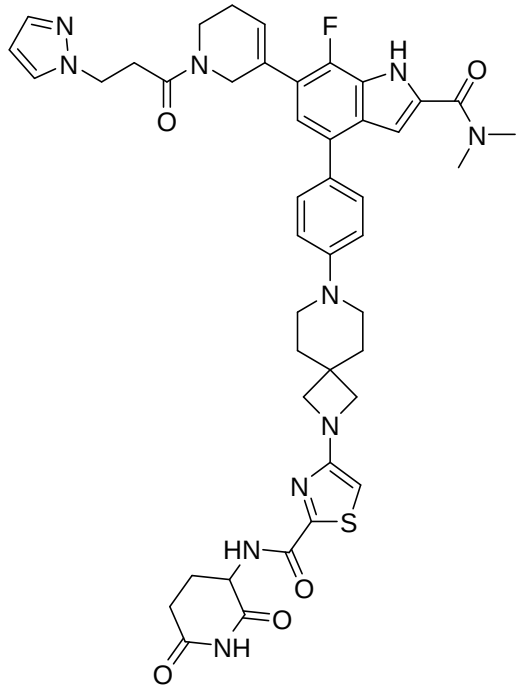
I-1109	
I-1110	

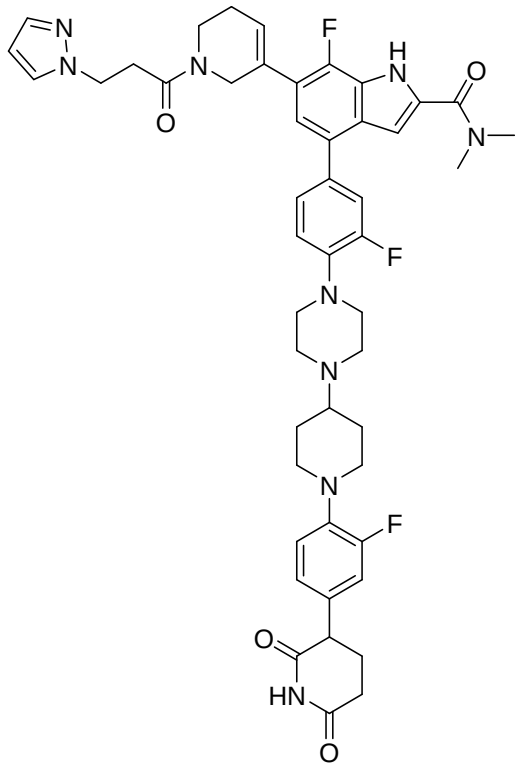
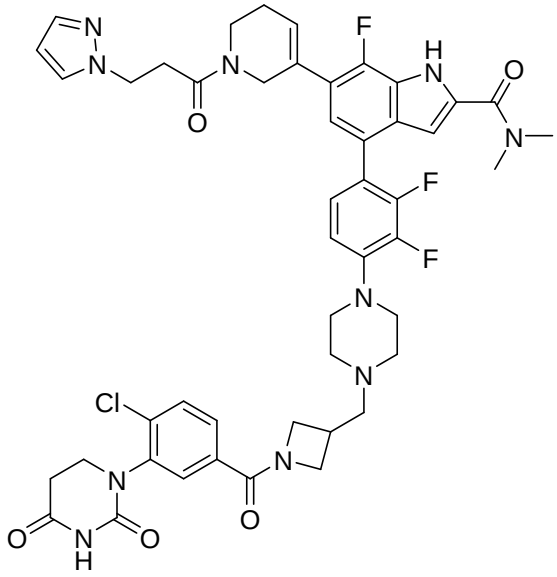
I-1111	
I-1112	

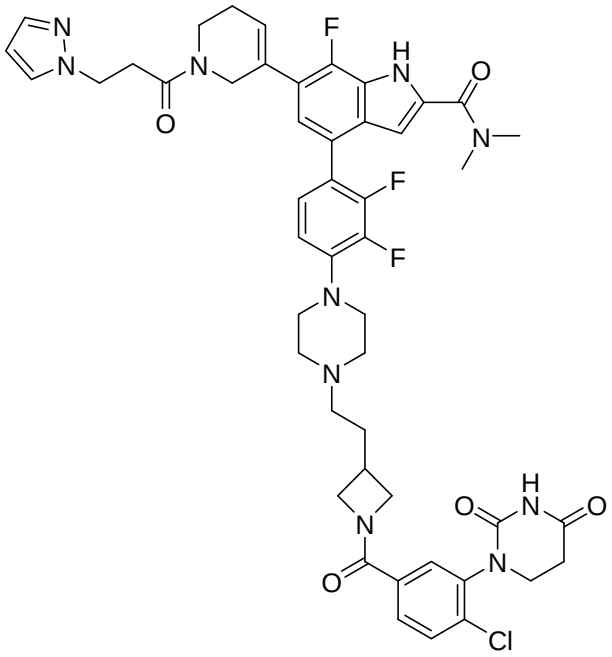
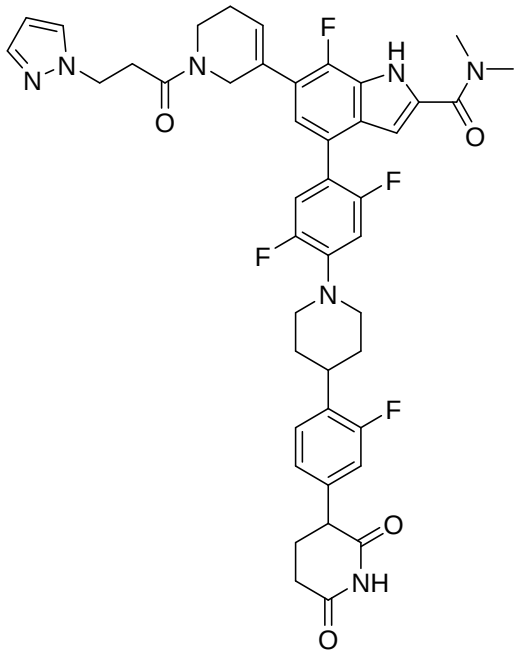
I-1113	
I-1114	

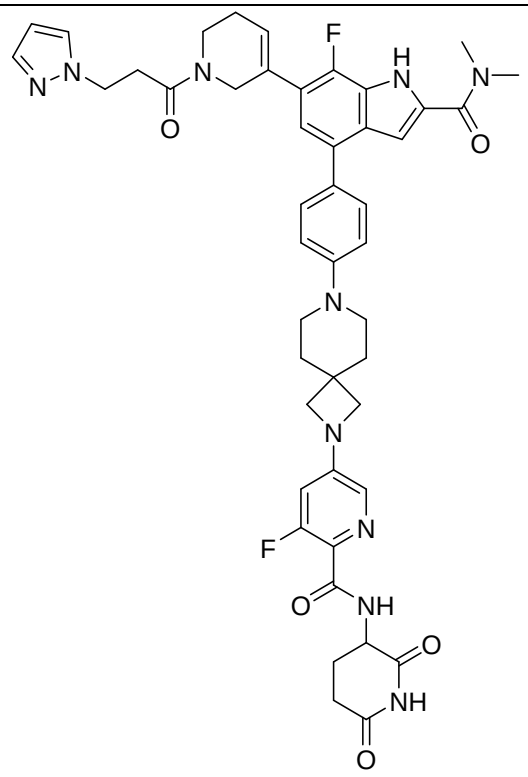
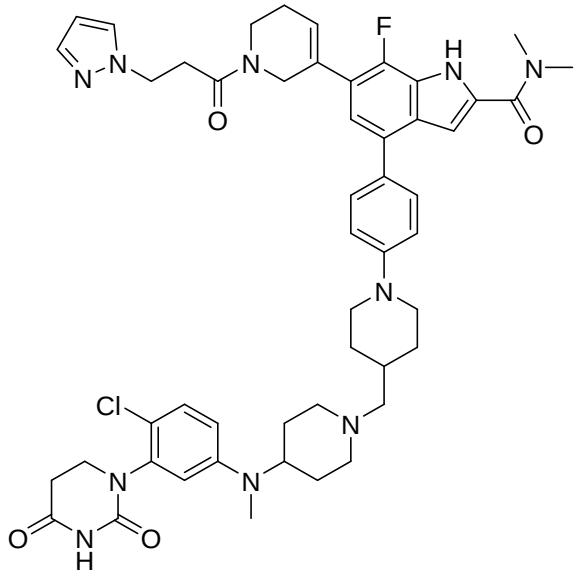
I-1115	
I-1116	

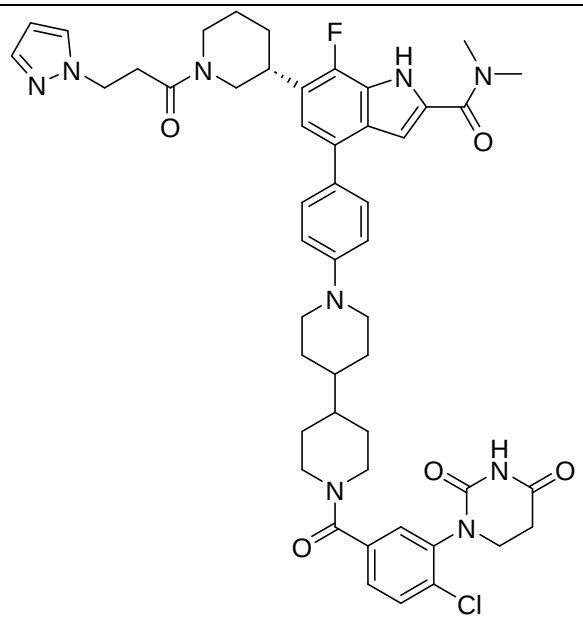
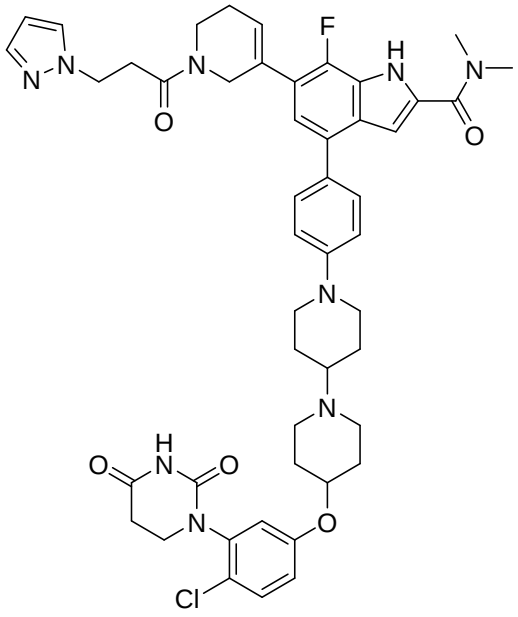
I-1117	
I-1118	

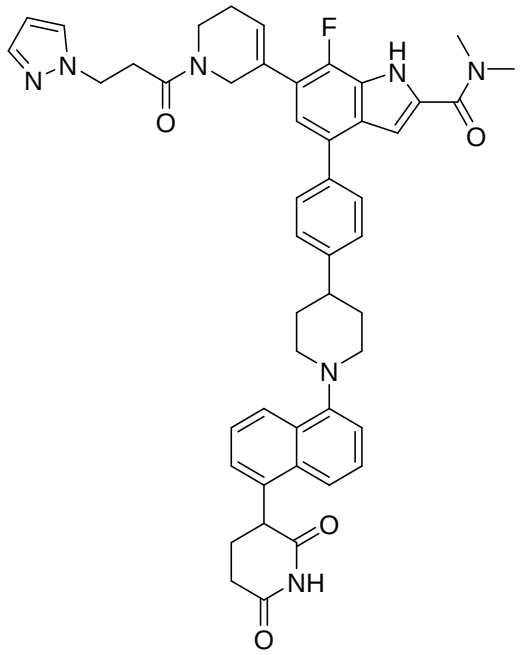
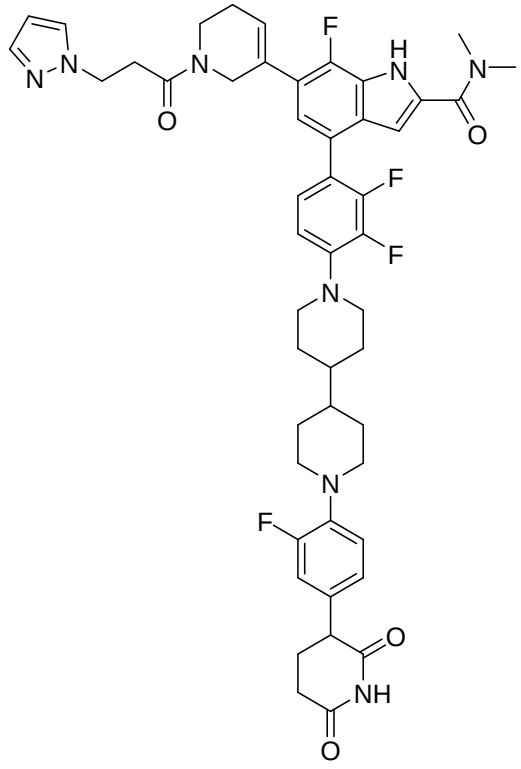
I-1119	
I-1120	

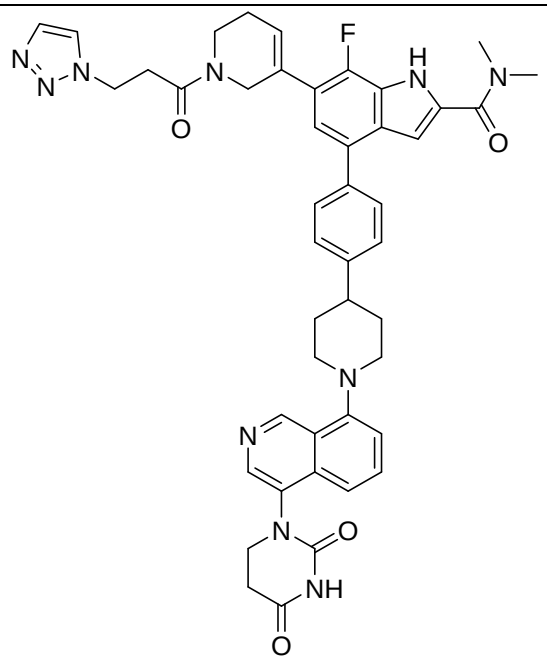
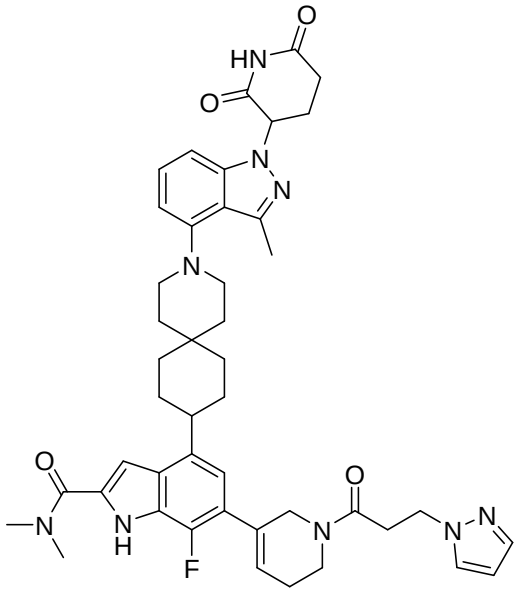
I-1121	
I-1122	

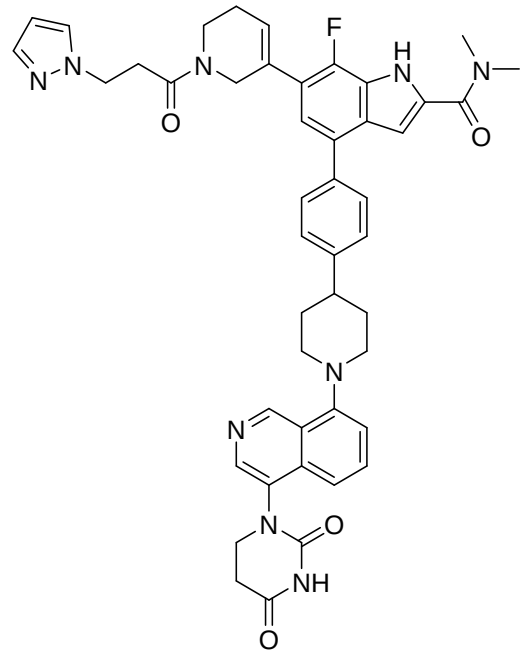
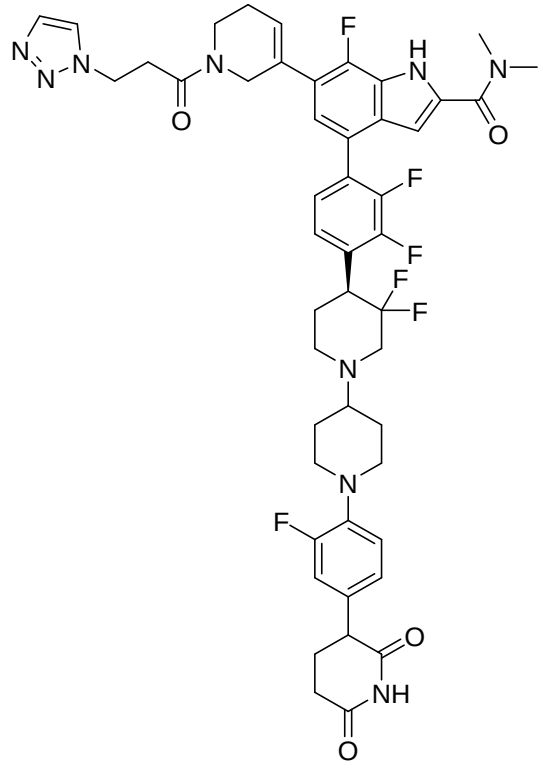
I-1123	
I-1124	

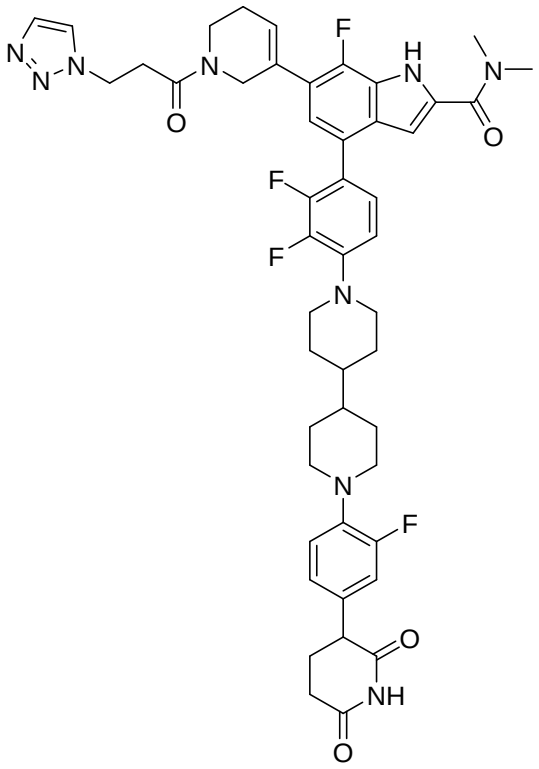
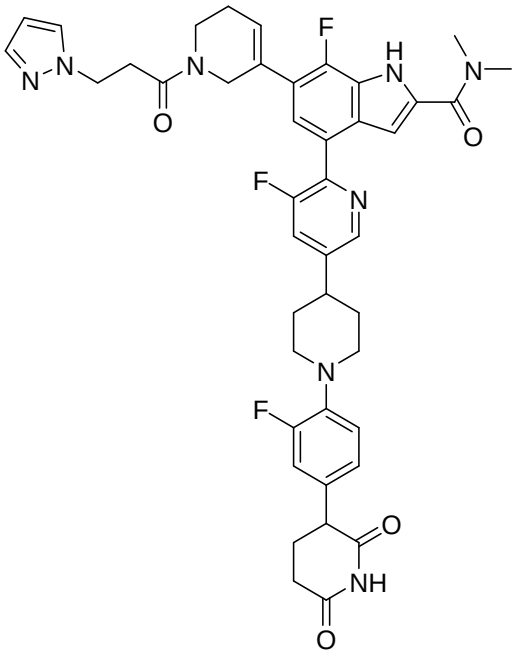
I-1125	
I-1126	

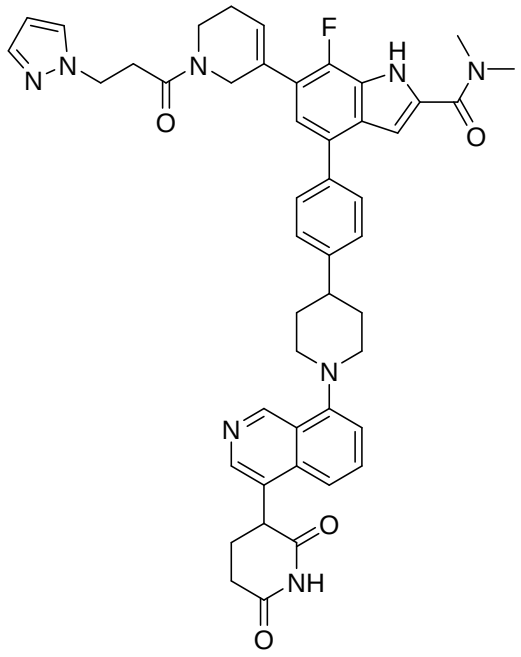
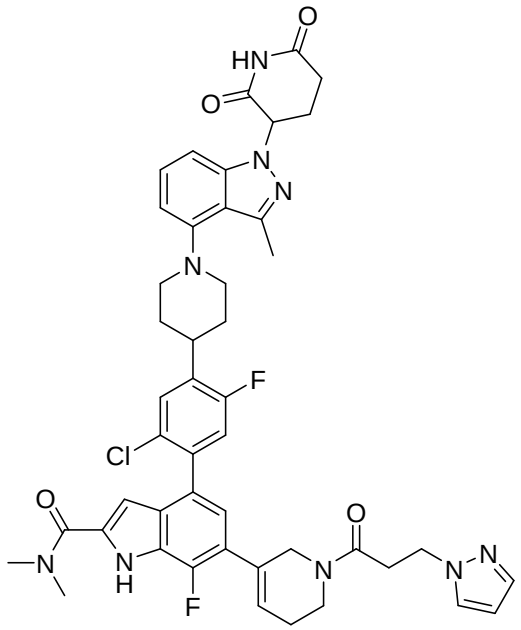
I-1127	
I-1128	

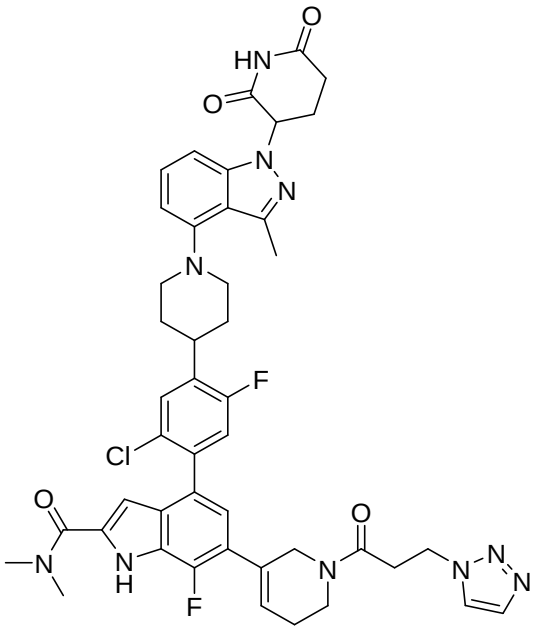
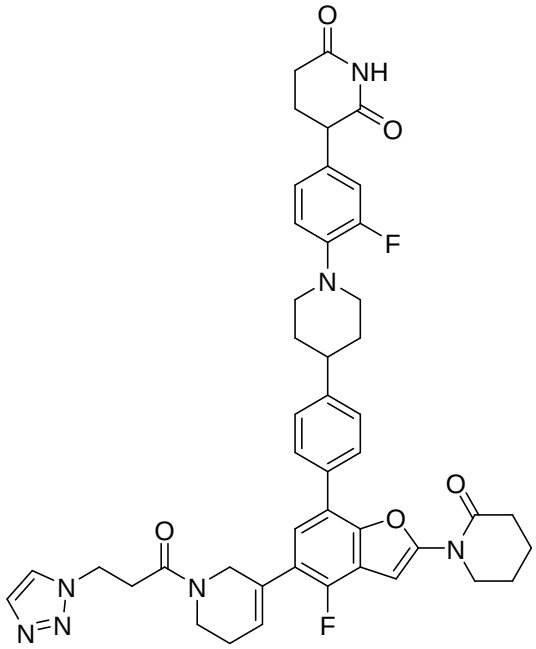
I-1129	
I-1130	

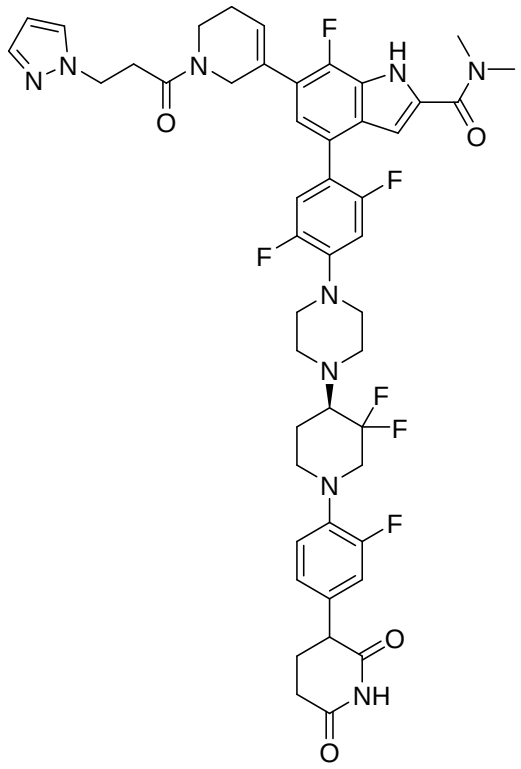
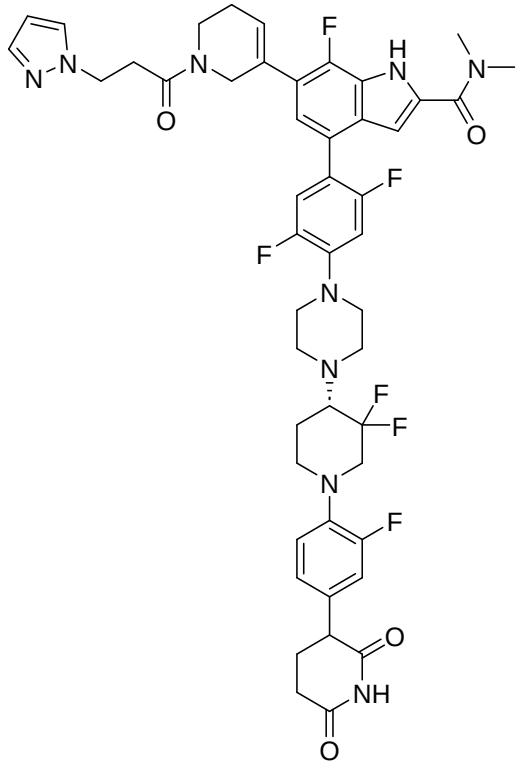
I-1131	
I-1132	

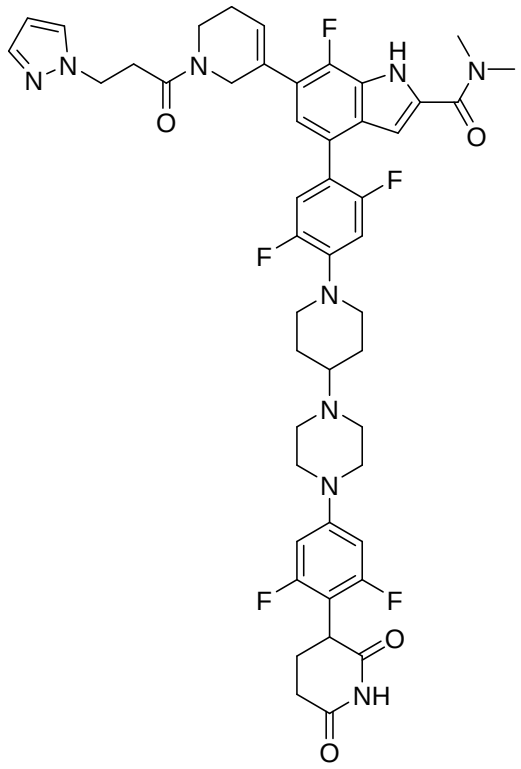
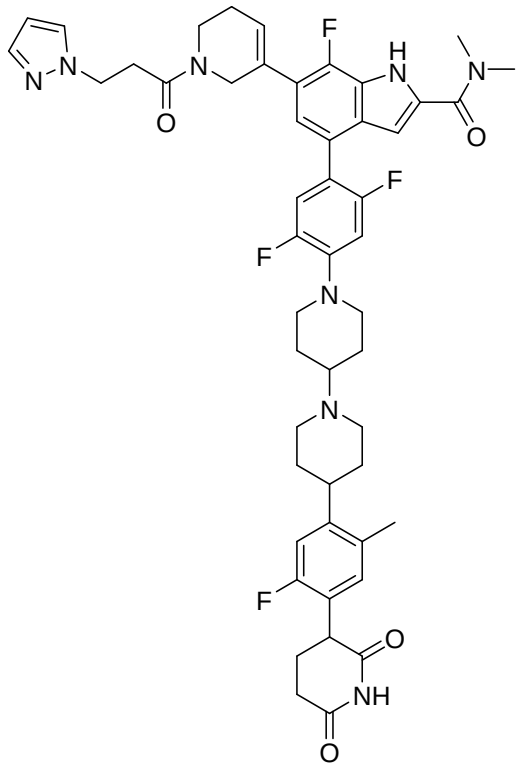
I-1133	
I-1134	

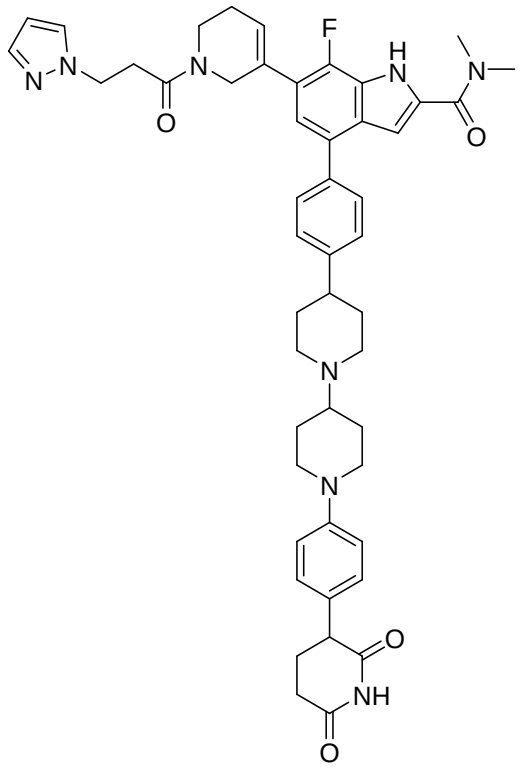
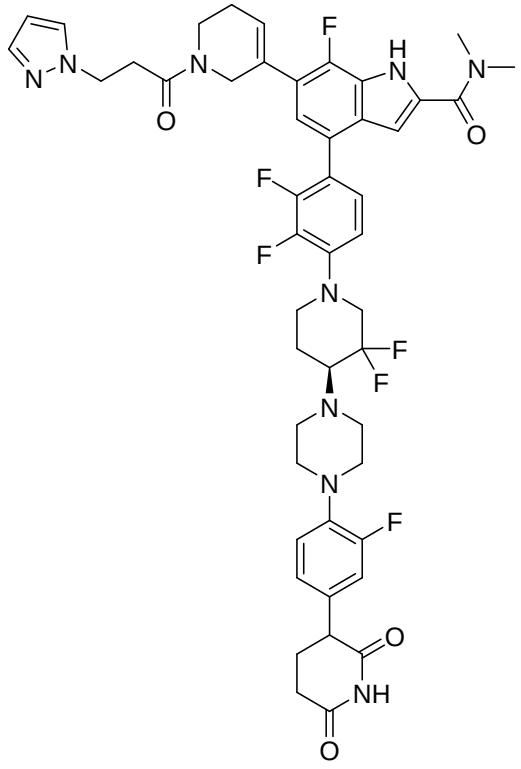
I-1135	
I-1136	

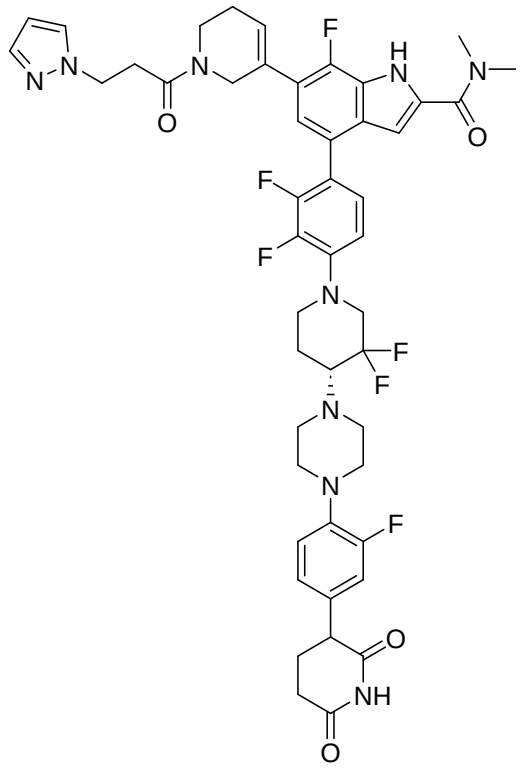
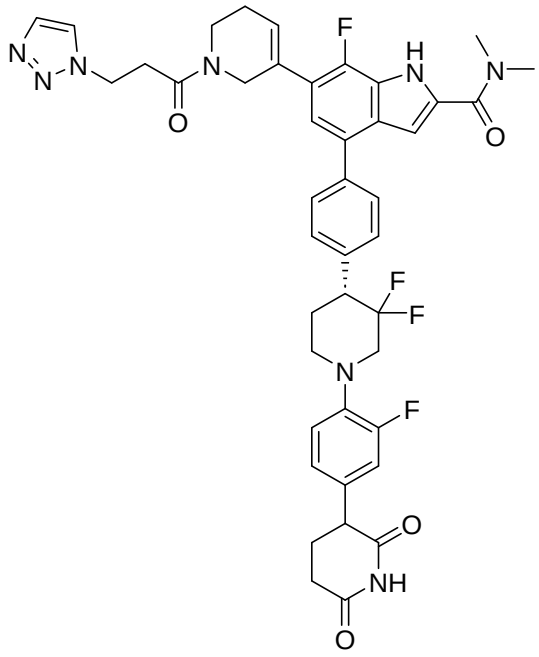
I-1137	
I-1138	

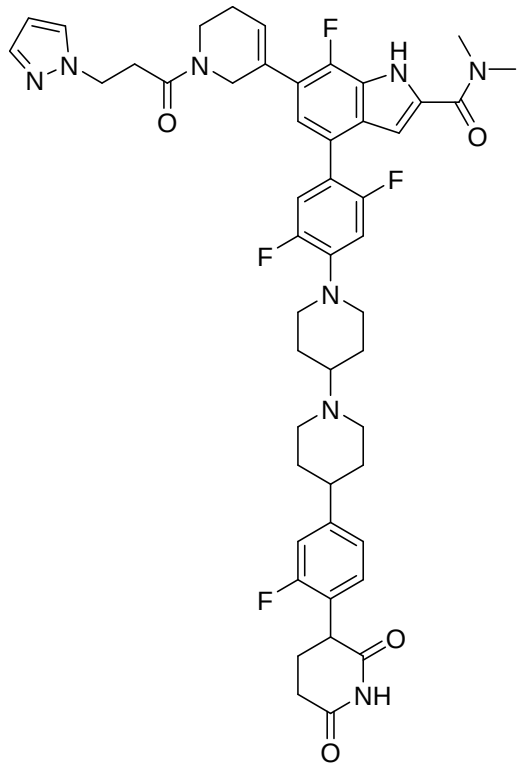
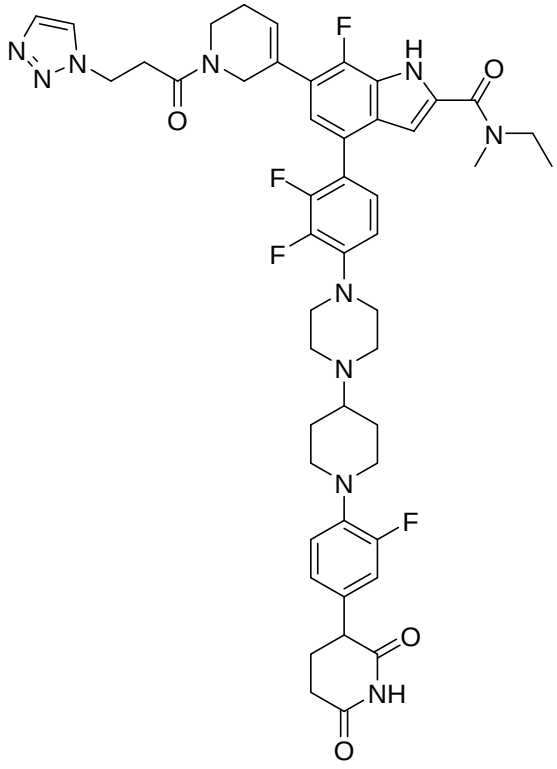
I-1139	
I-1140	

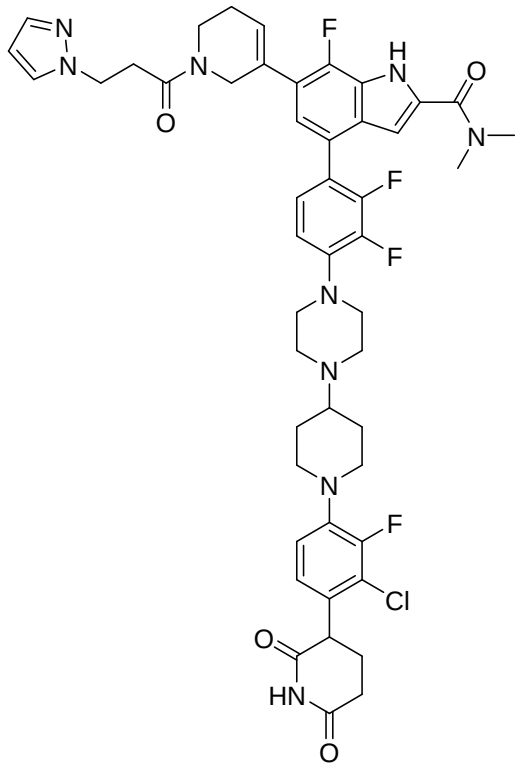
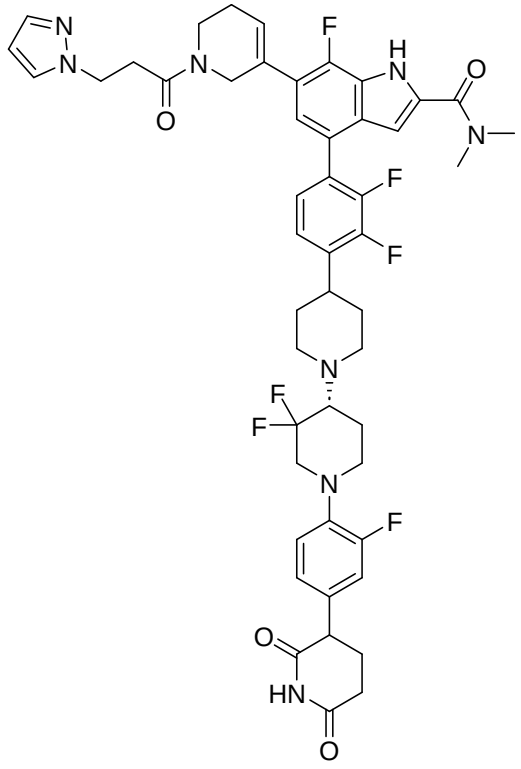
I-1141	
I-1142	

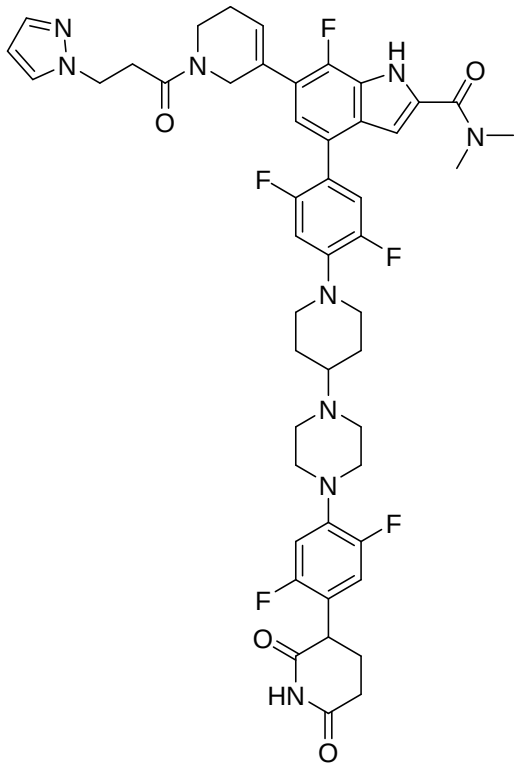
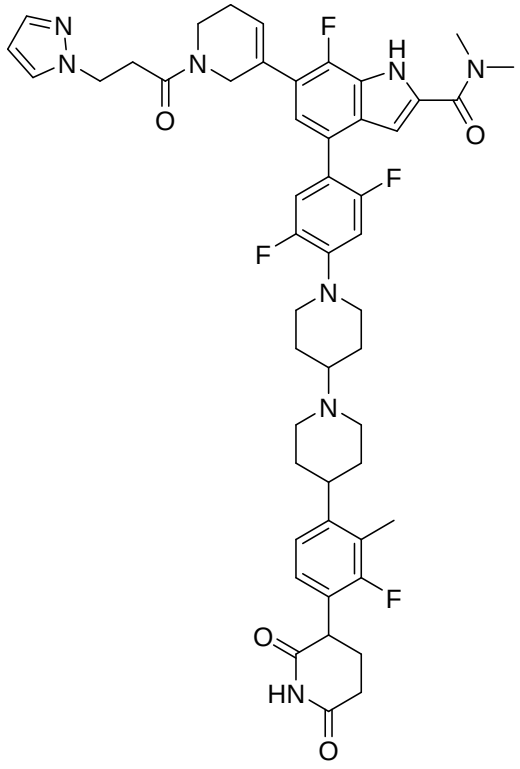
I-1143	
I-1144	

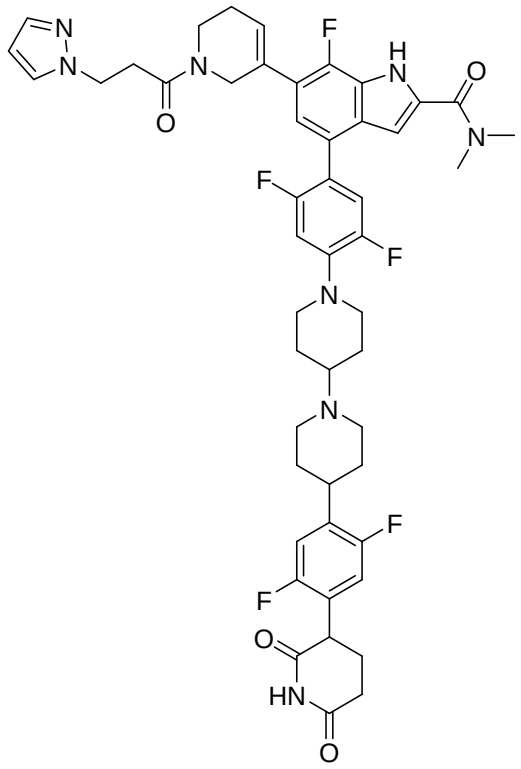
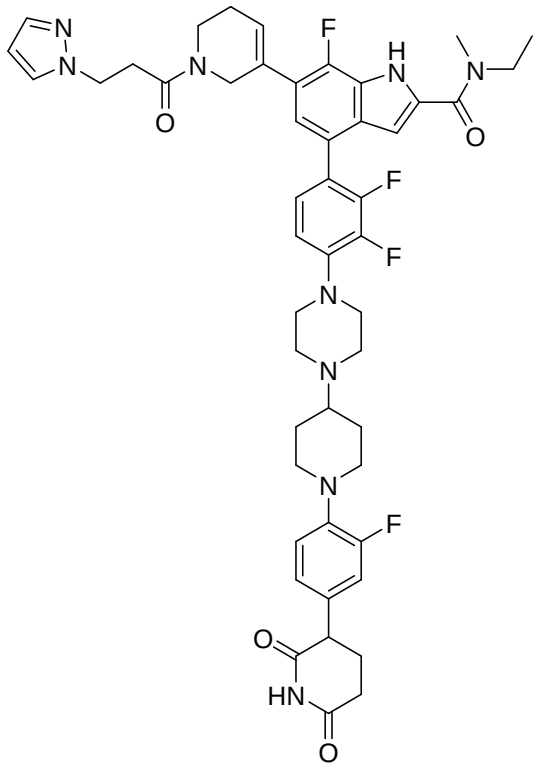
I-1145	
I-1146	

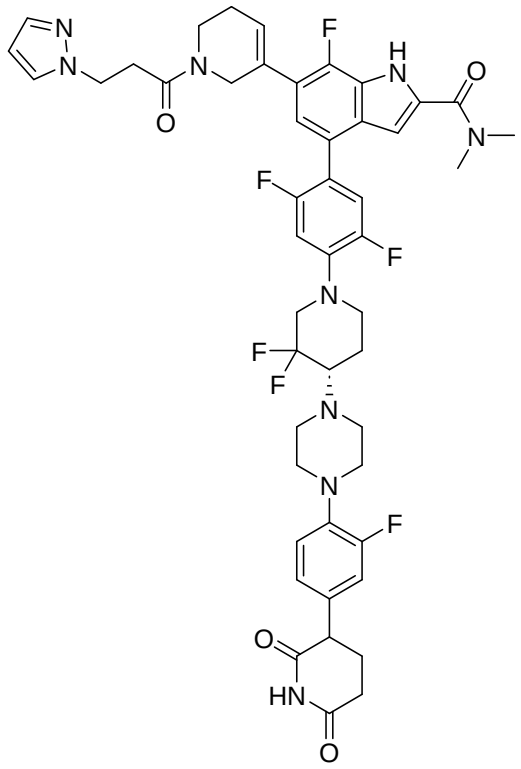
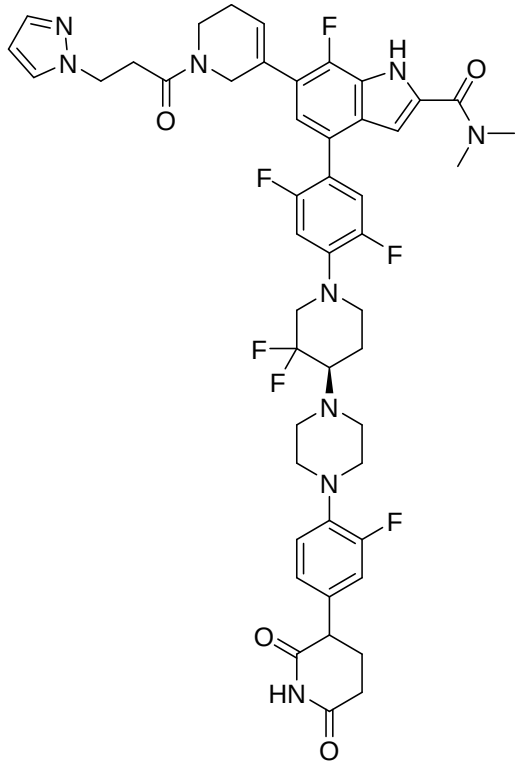
I-1147	
I-1148	

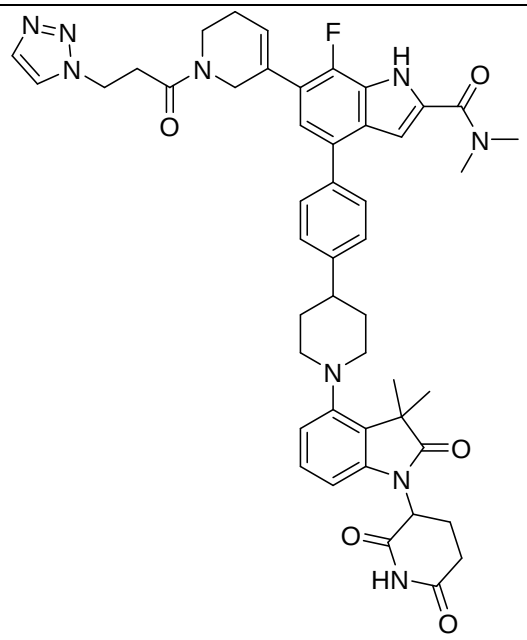
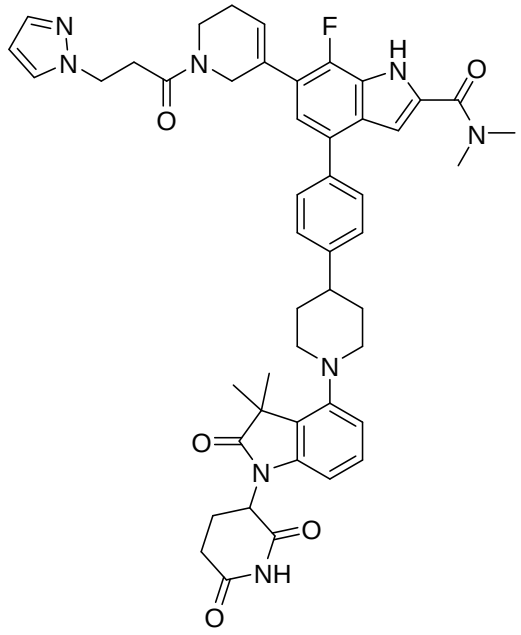
I-1149	
I-1150	

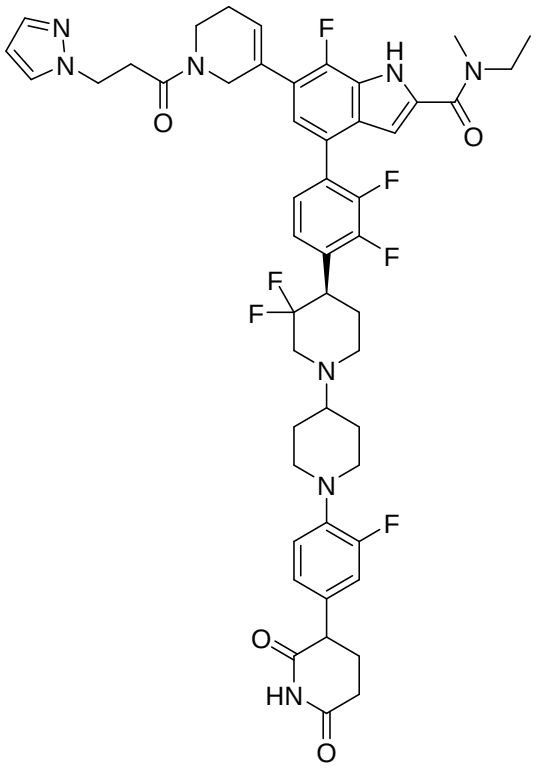
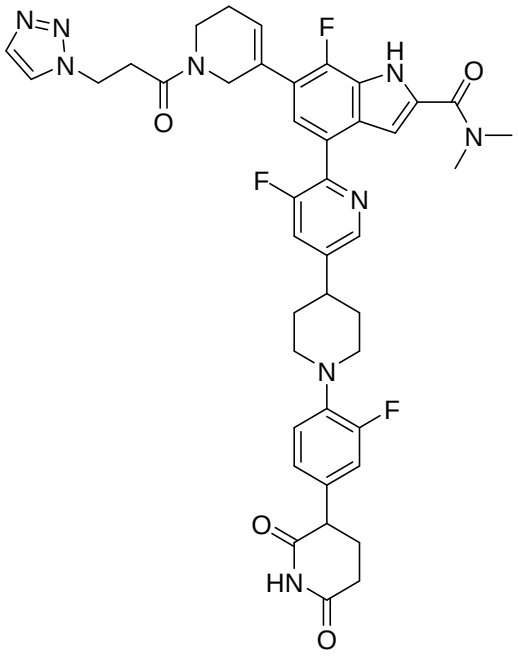
I-1151	
I-1152	

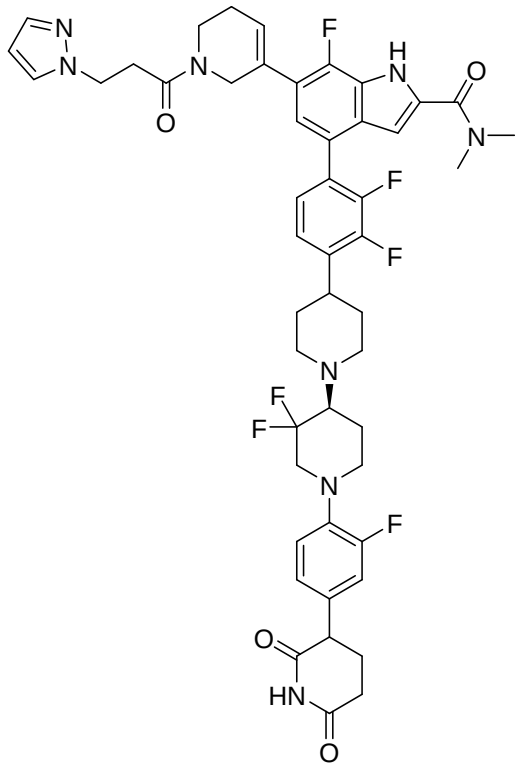
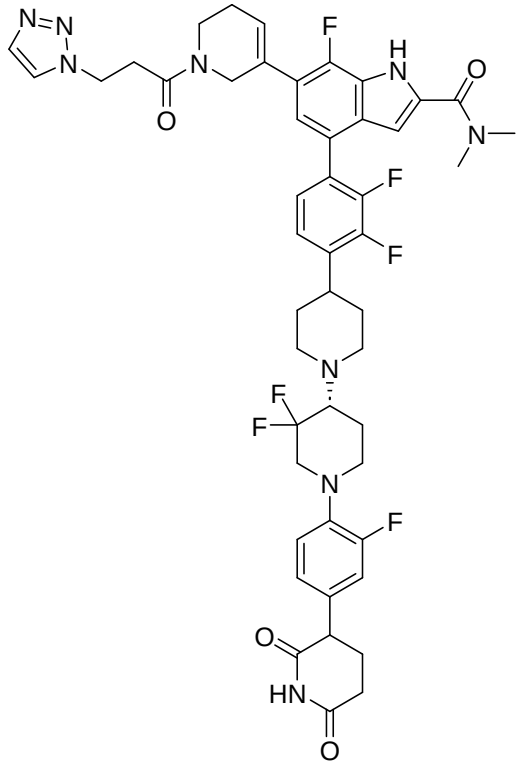
I-1153	
I-1154	

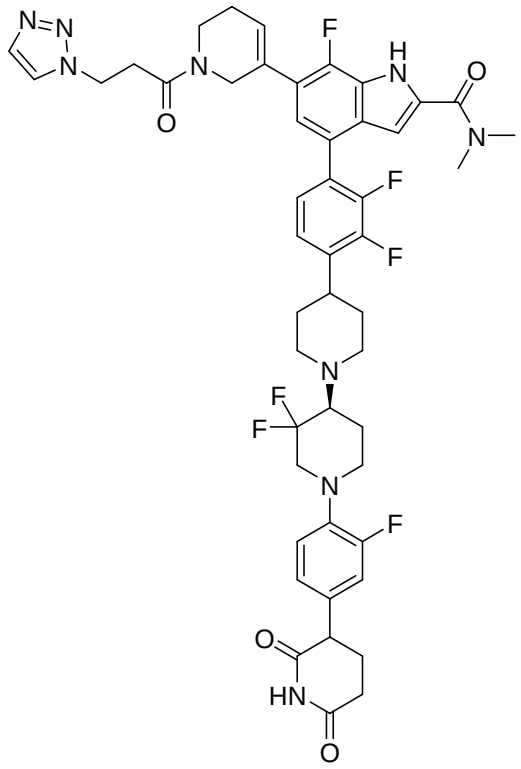
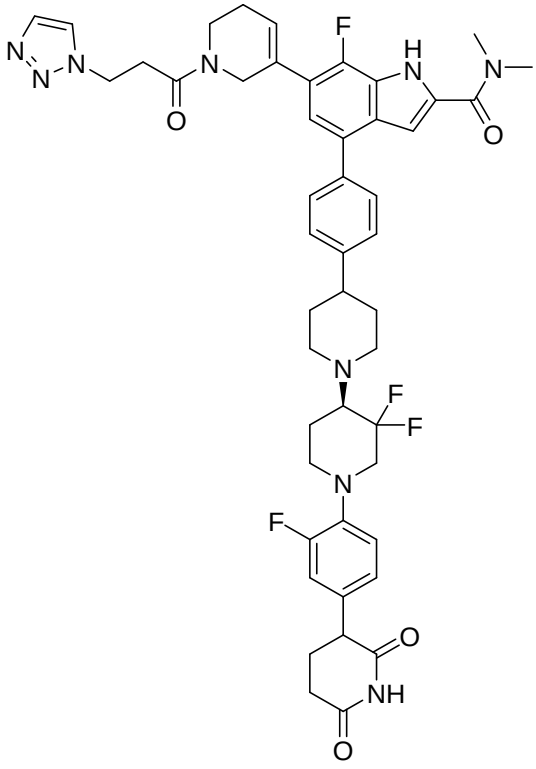
I-1155	
I-1156	

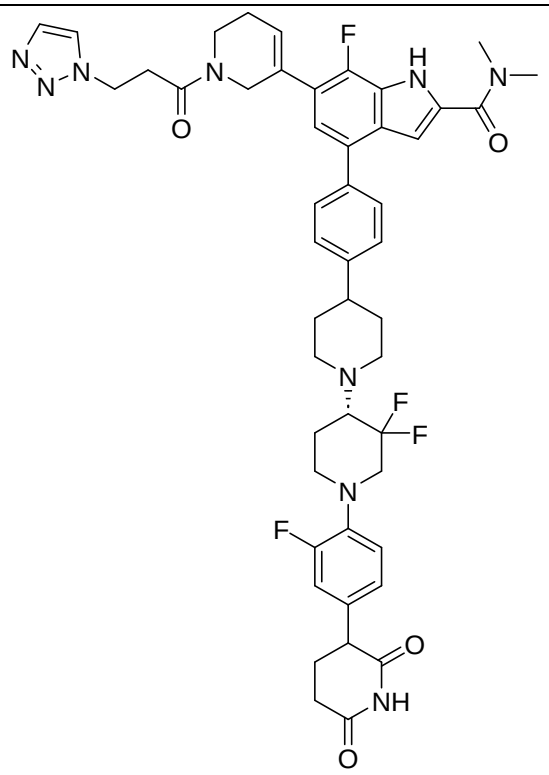
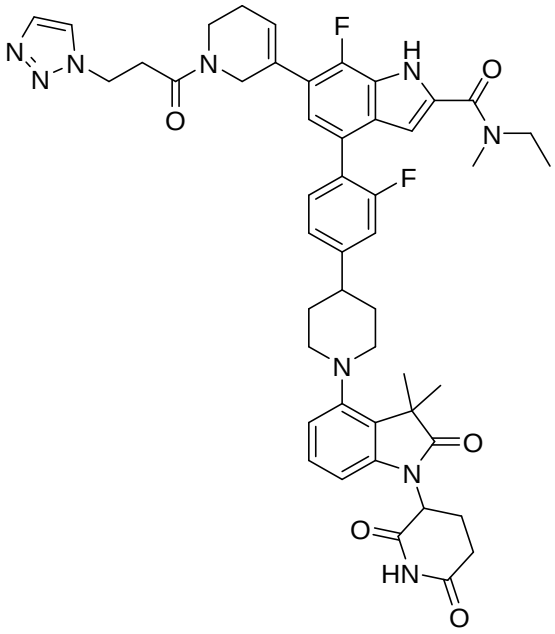
I-1157	
I-1158	

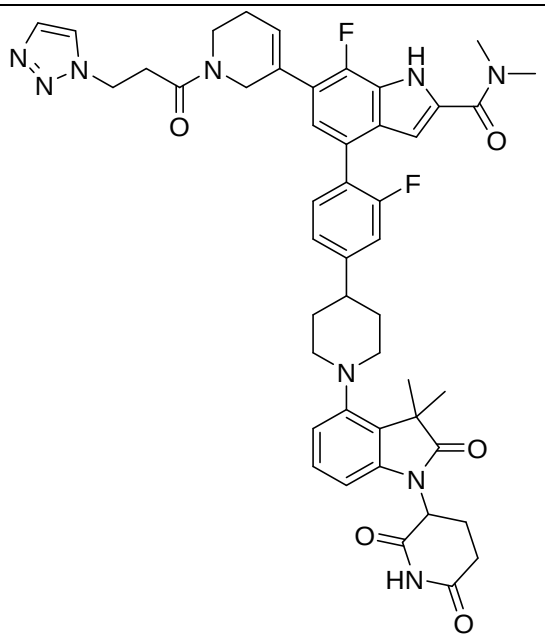
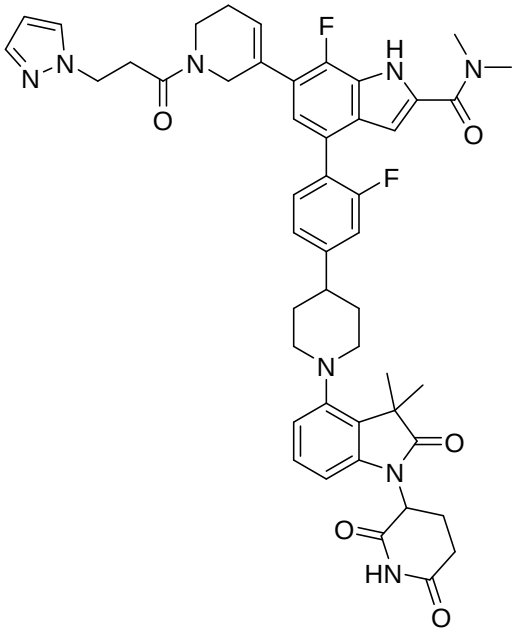
I-1159	
I-1160	

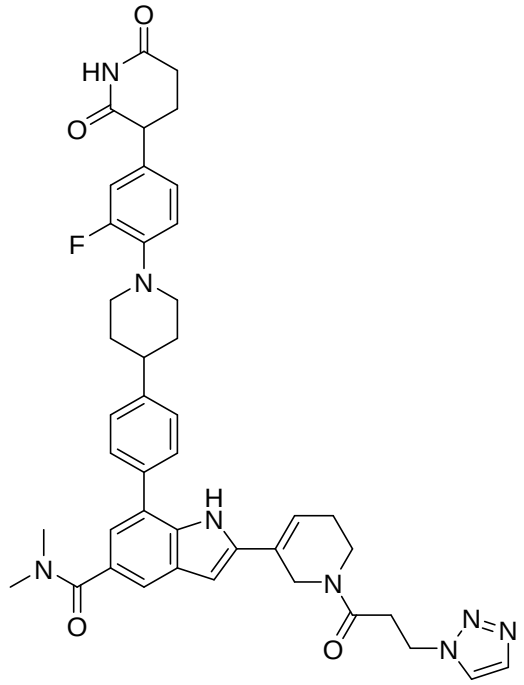
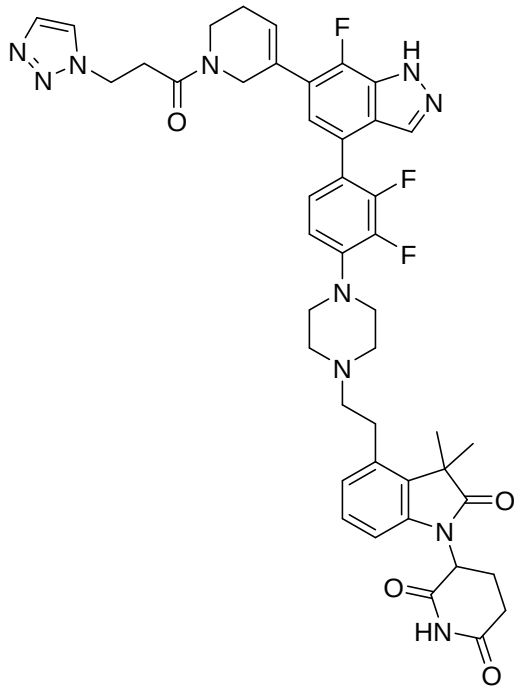
I-1161	
I-1162	

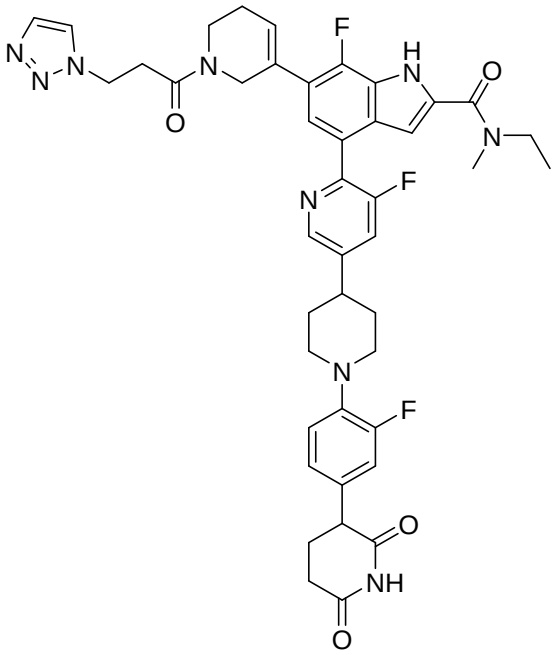
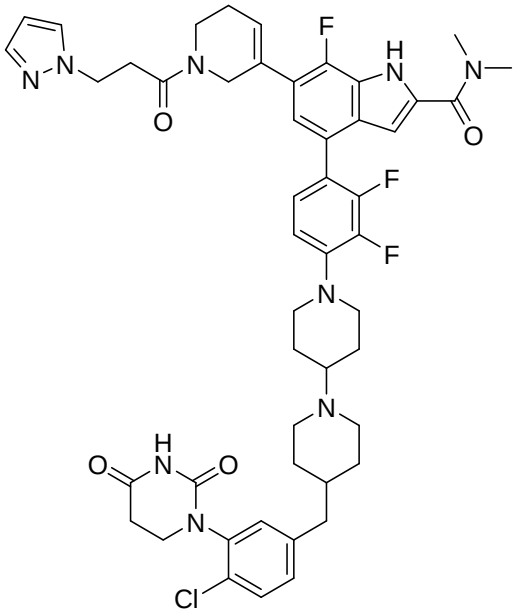
I-1163	
I-1164	

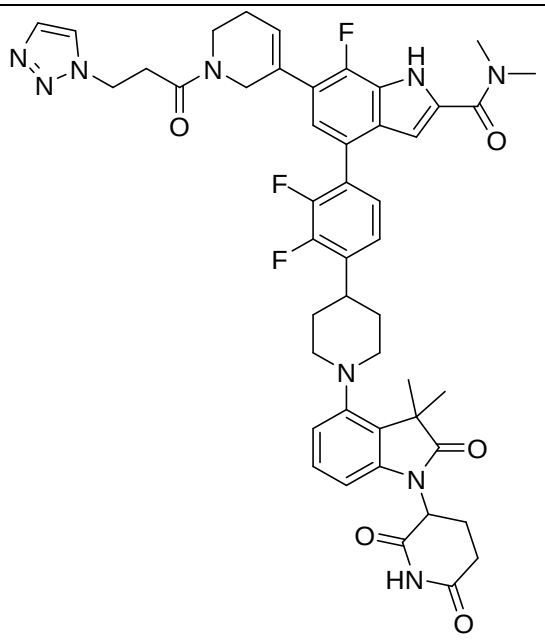
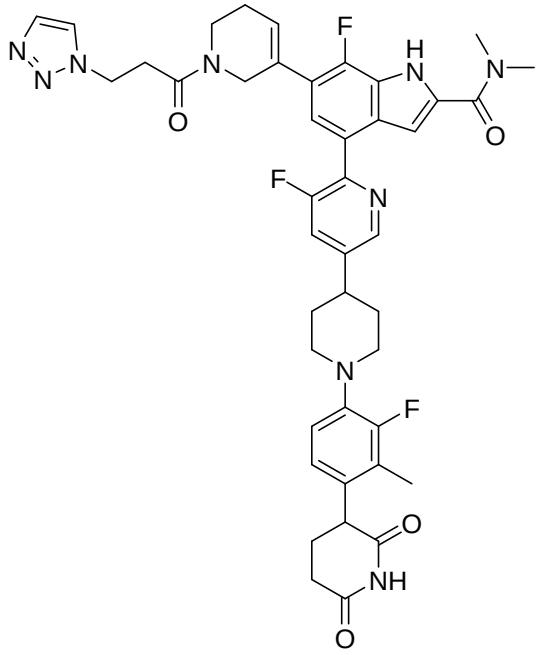
I-1165	
I-1166	

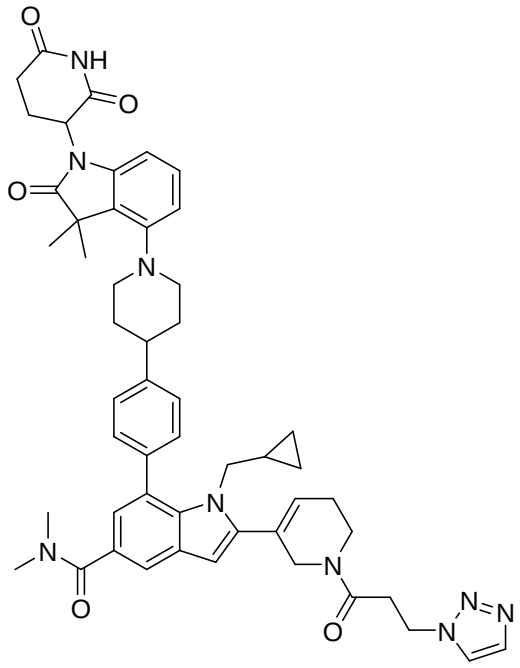
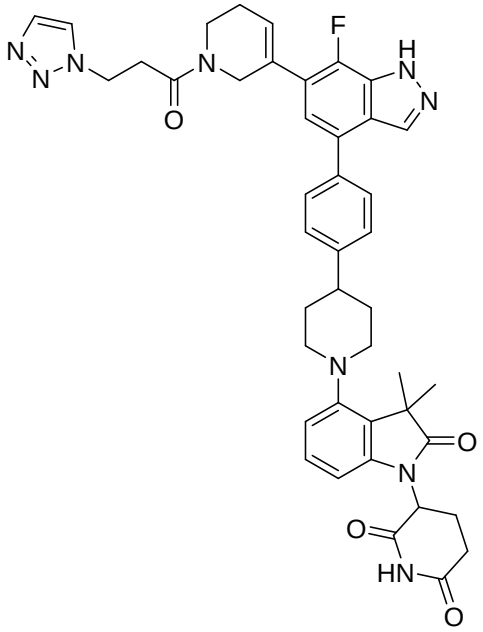
I-1167	
I-1168	

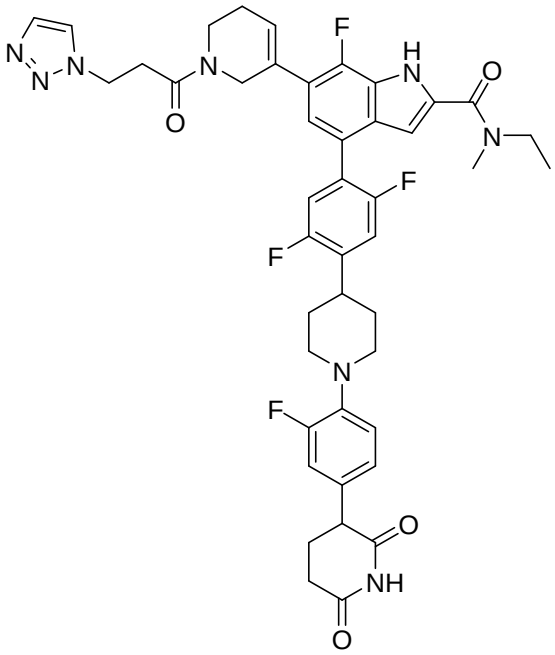
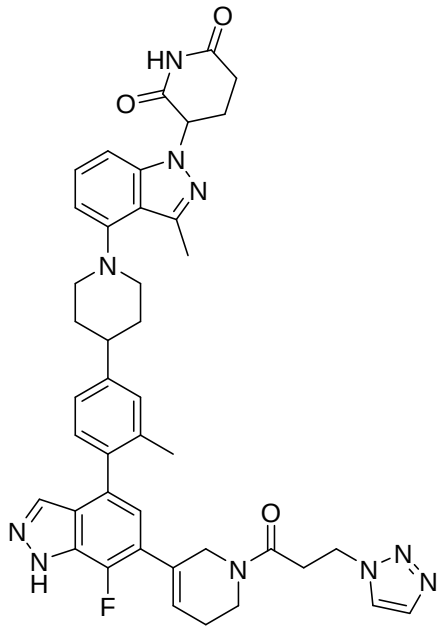
I-1169	
I-1170	

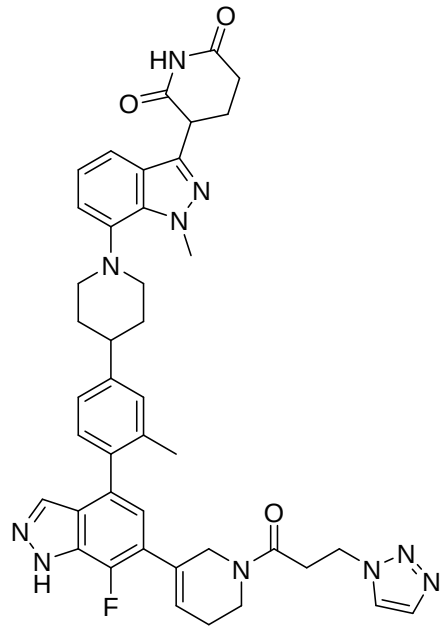
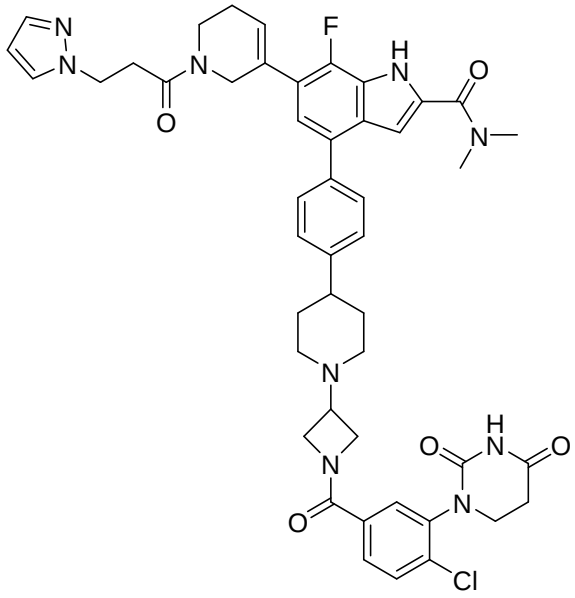
I-1171	
I-1172	

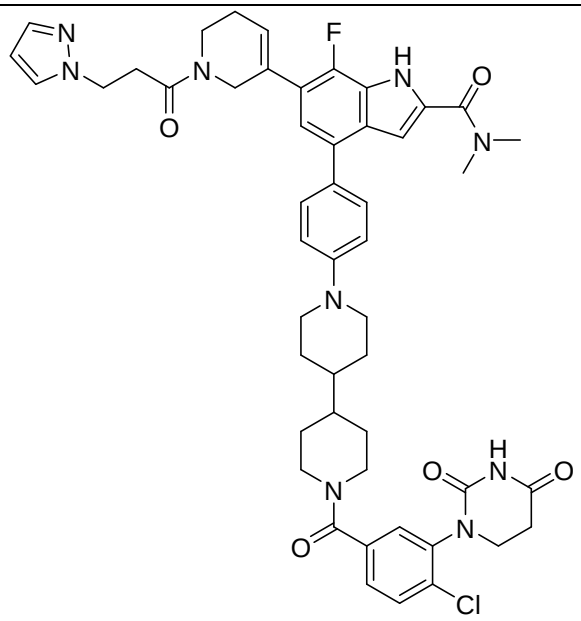
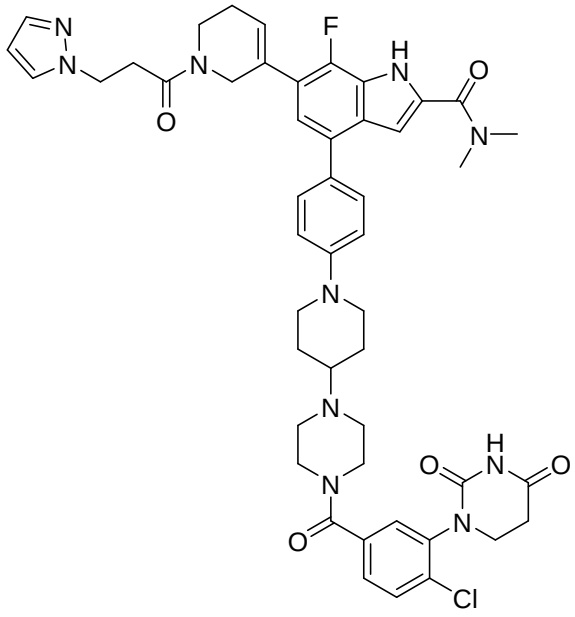
I-1173	
I-1174	

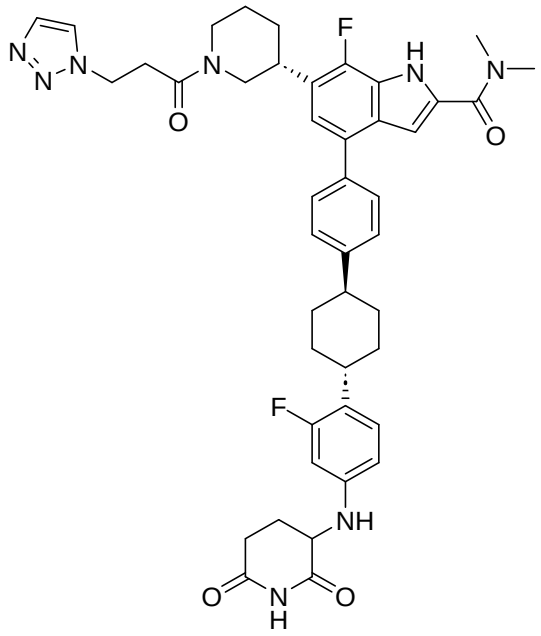
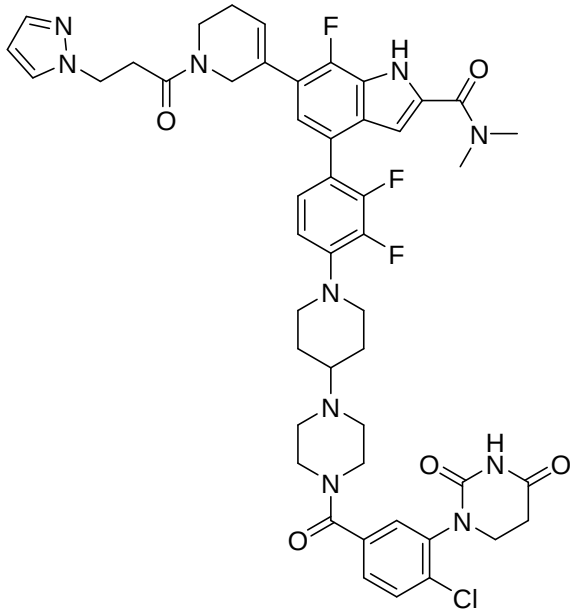
I-1175	
I-1176	

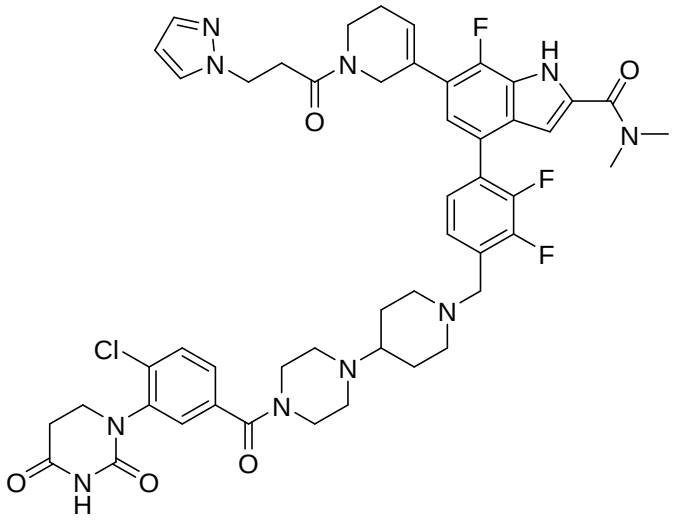
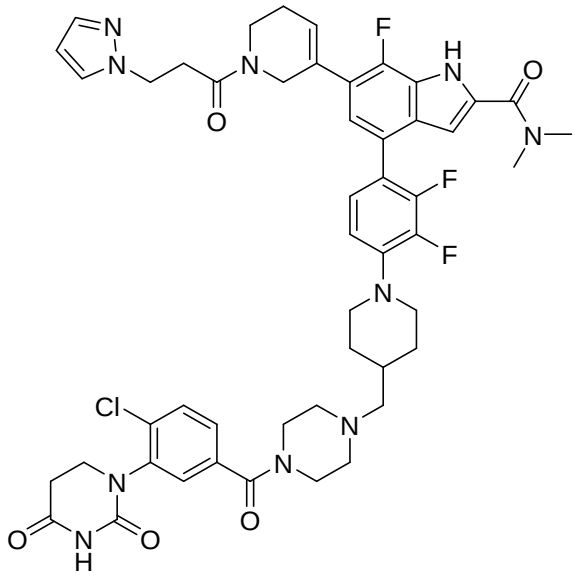
I-1177	
I-1178	

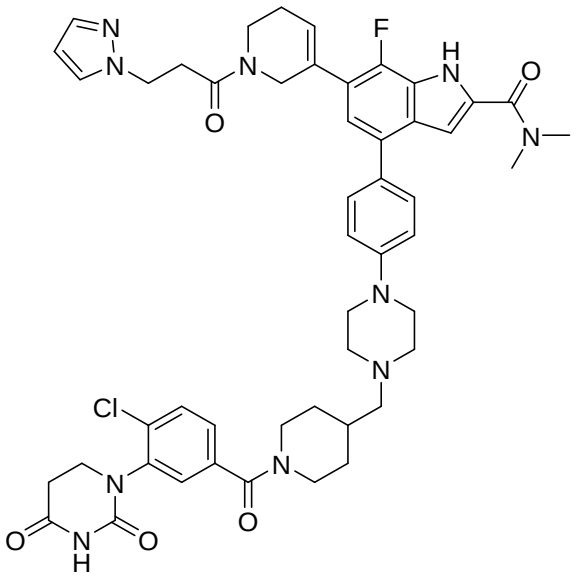
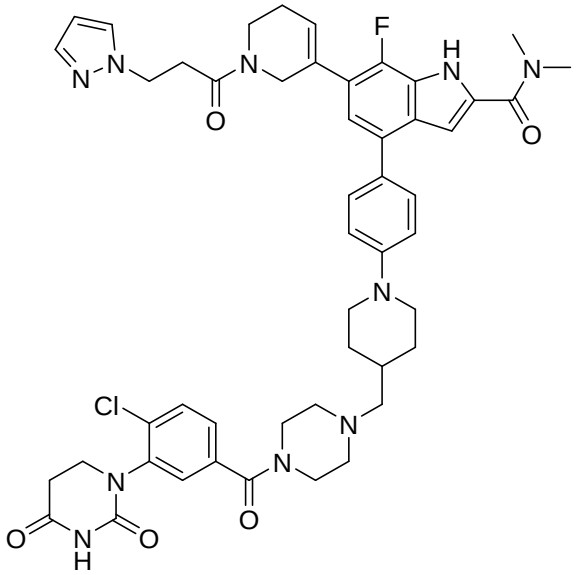
I-1179	
I-1180	

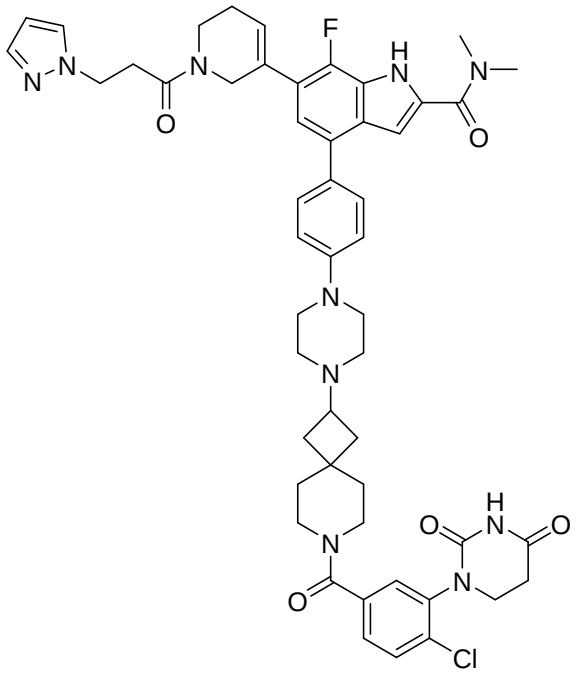
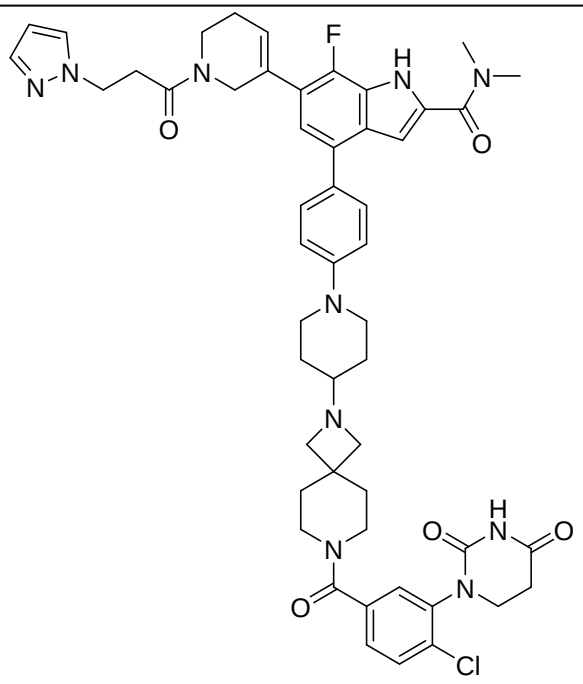
I-1181	
I-1182	

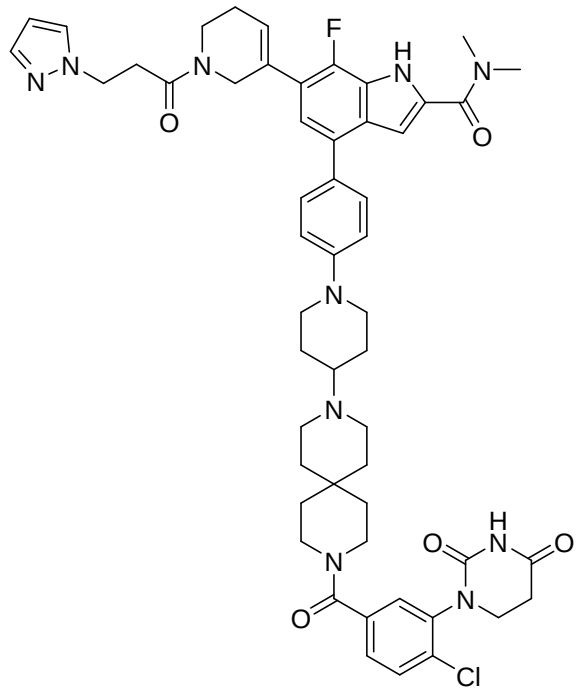
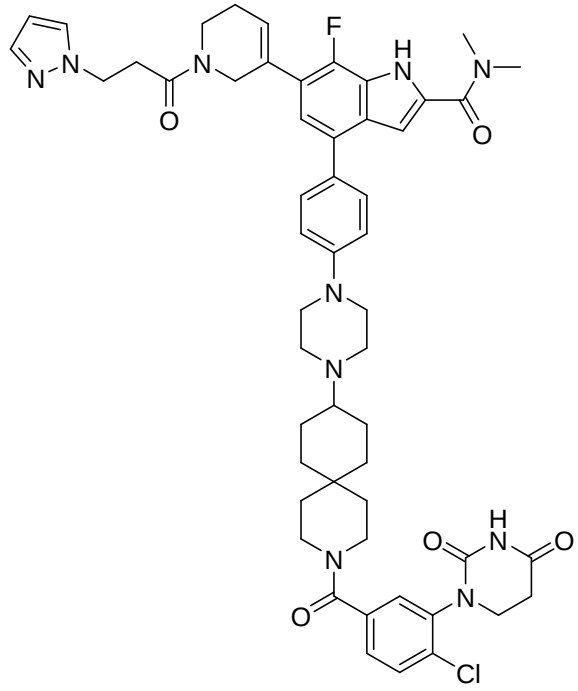
I-1183	
I-1184	

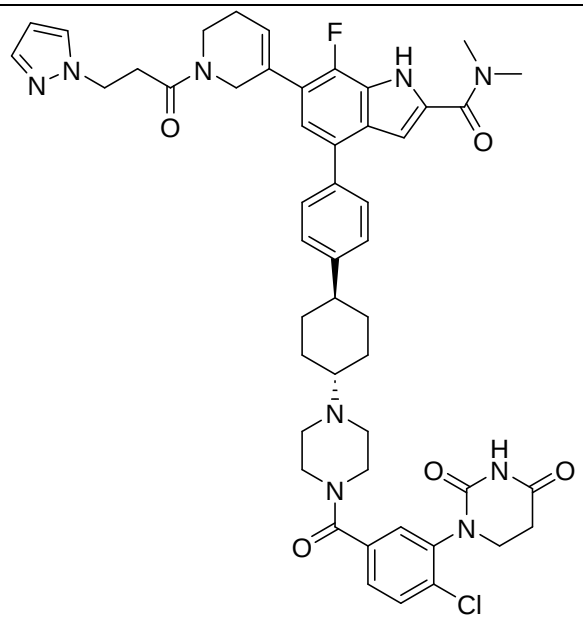
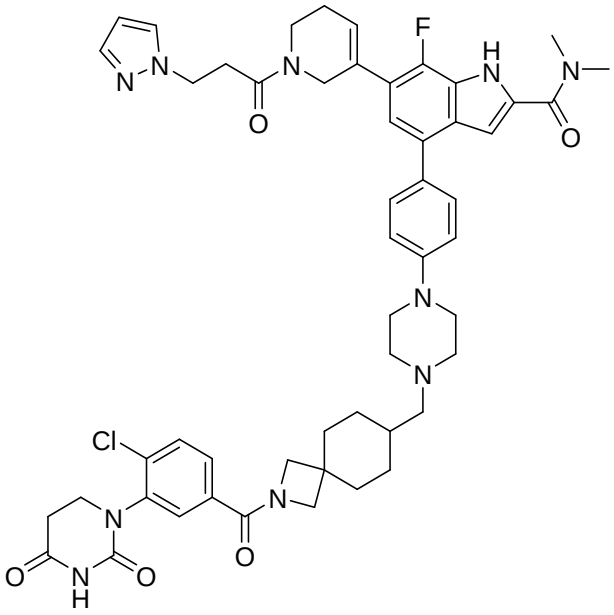
I-1185	
I-1186	

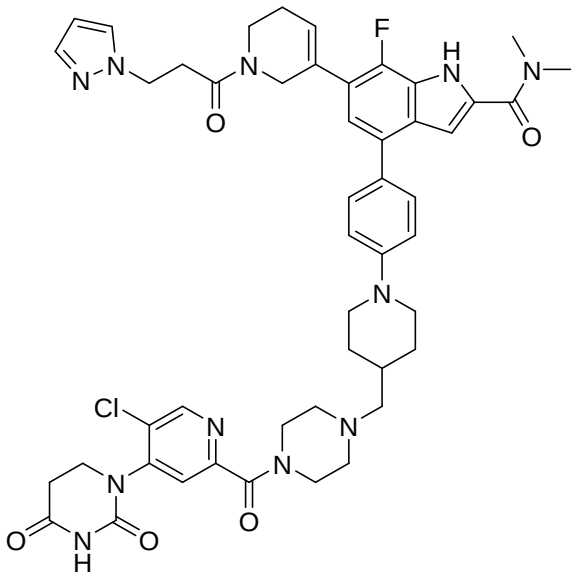
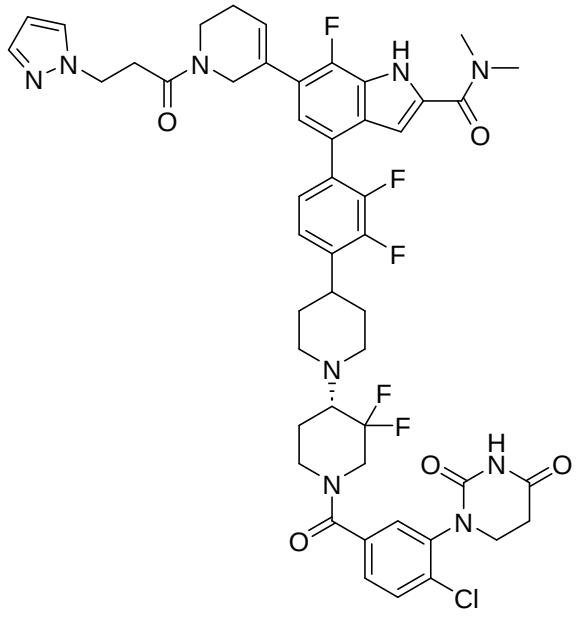
I-1187	
I-1188	

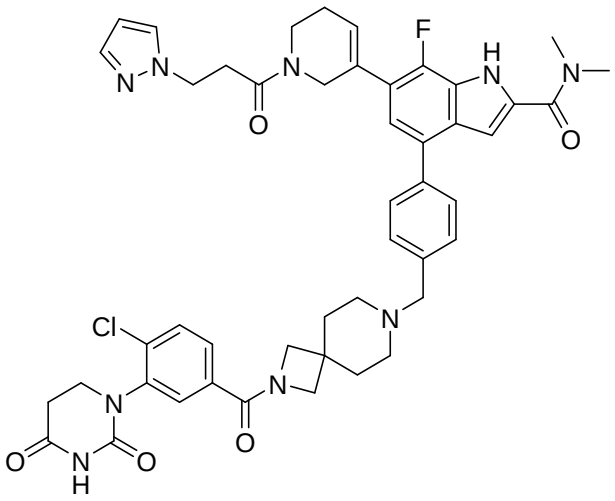
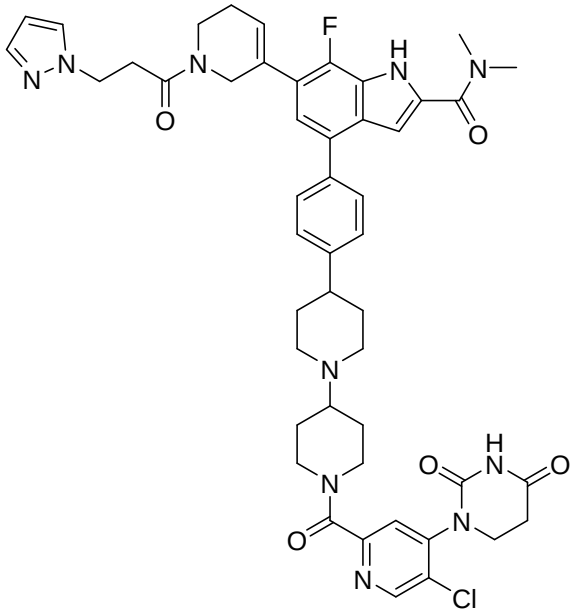
I-1189	
I-1190	

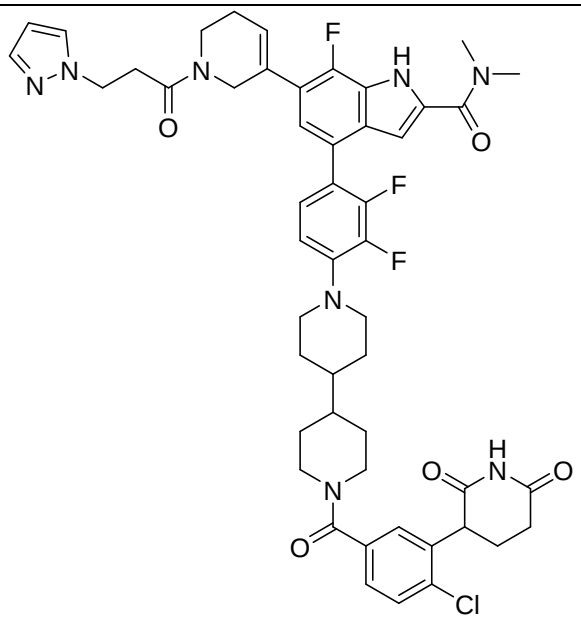
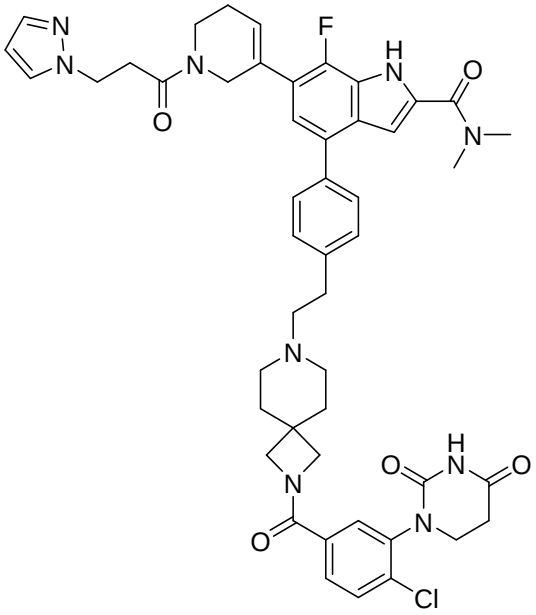
I-1191	
I-1192	

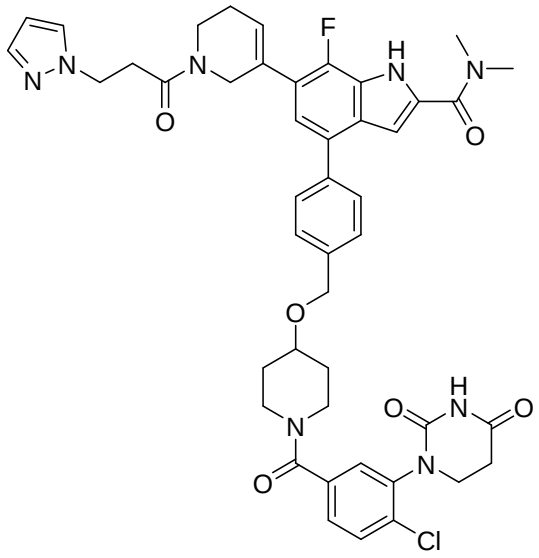
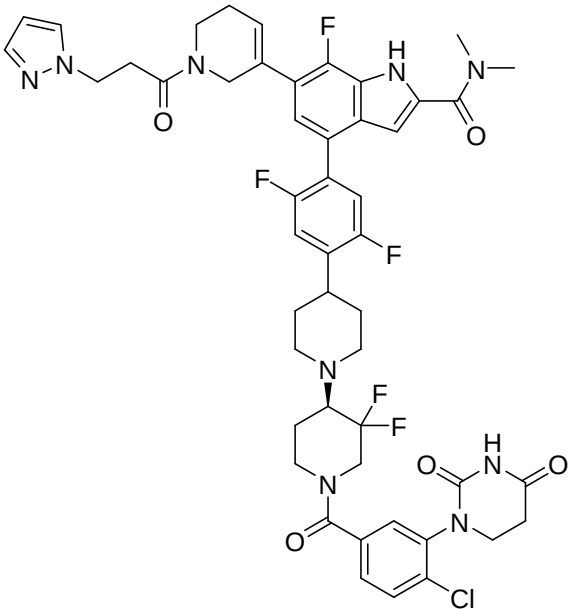
I-1193	
I-1194	

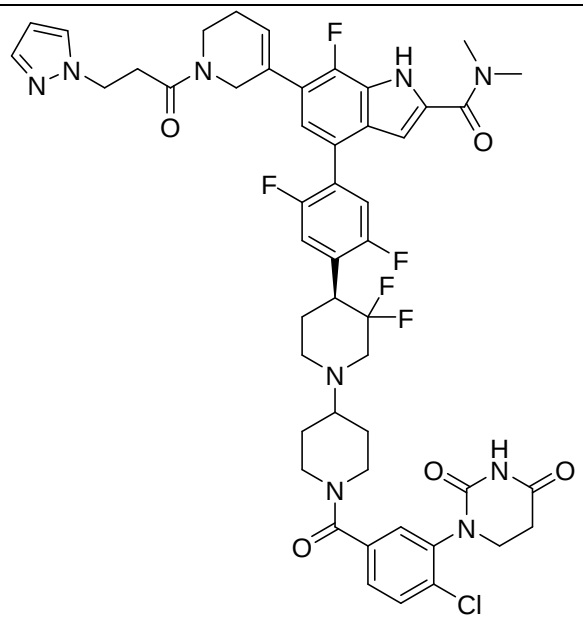
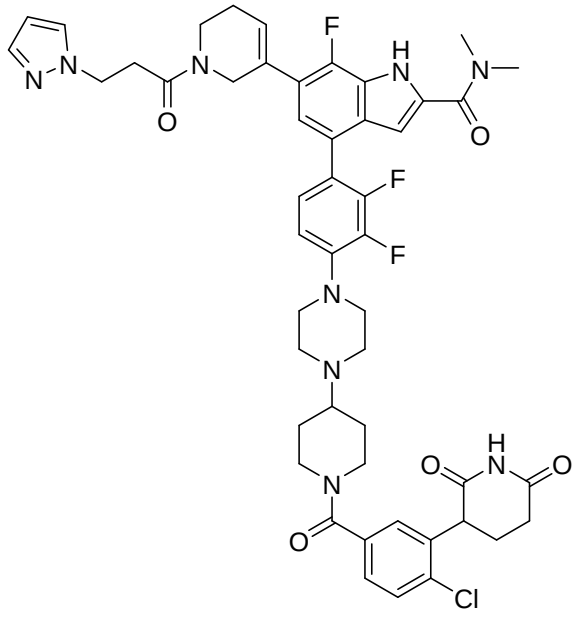
I-1195	
I-1196	

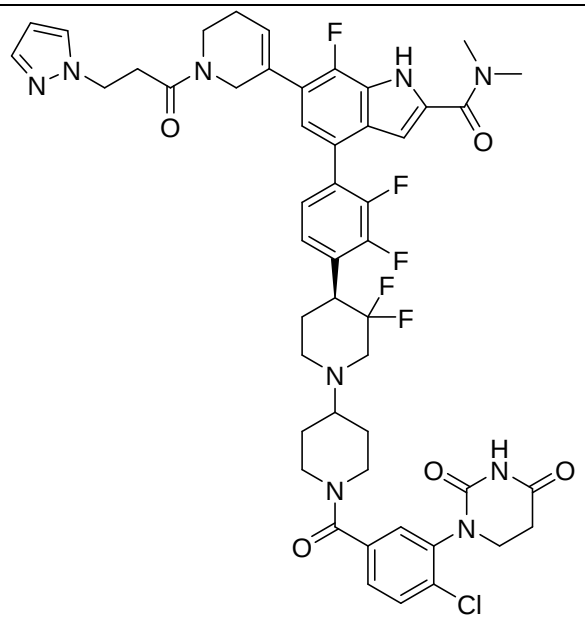
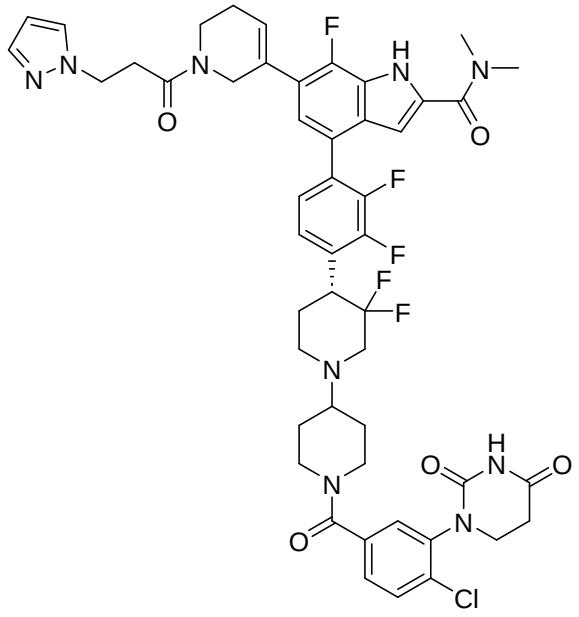
I-1197	
I-1198	

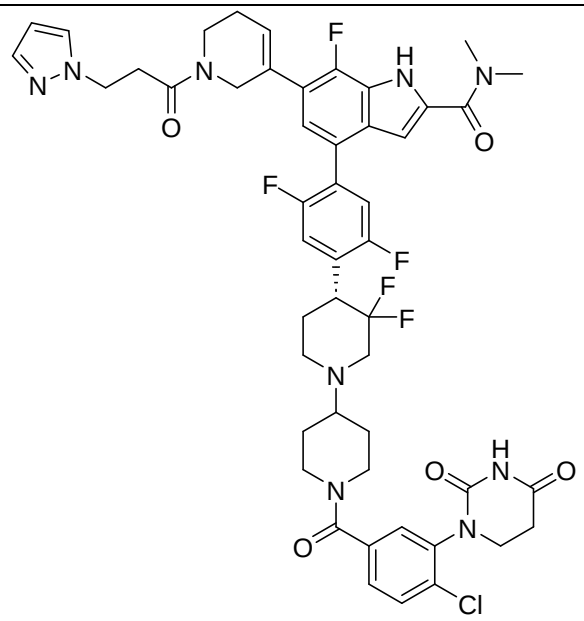
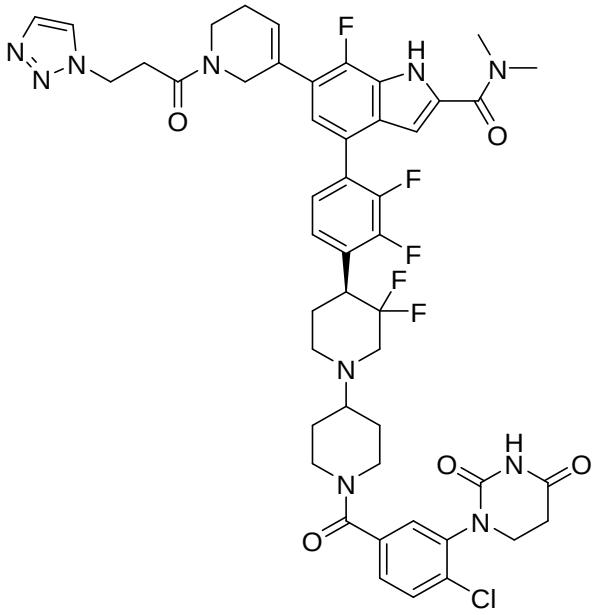
I-1199	
I-1200	

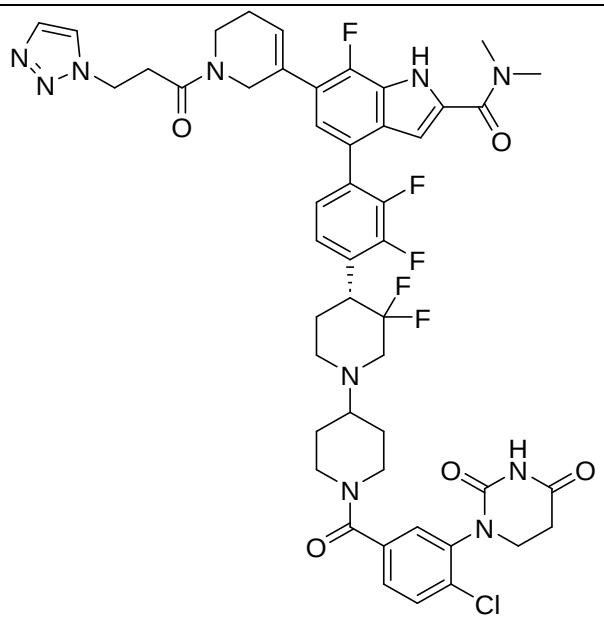
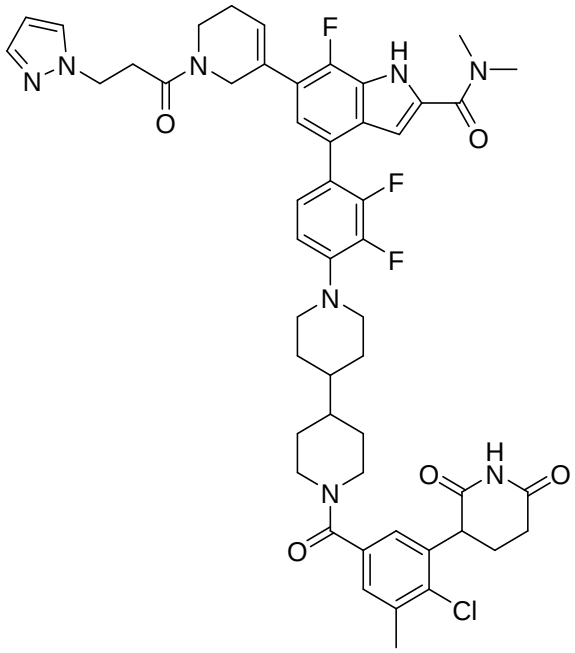
I-1201	
I-1202	

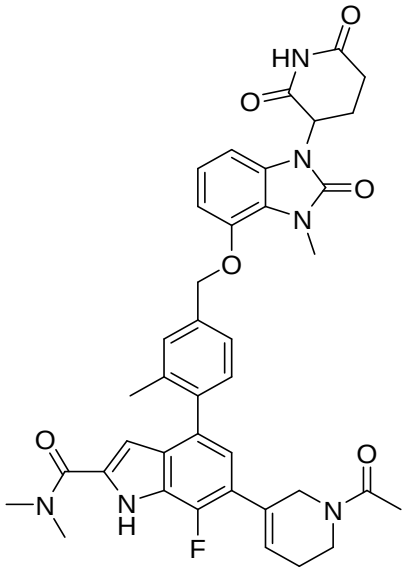
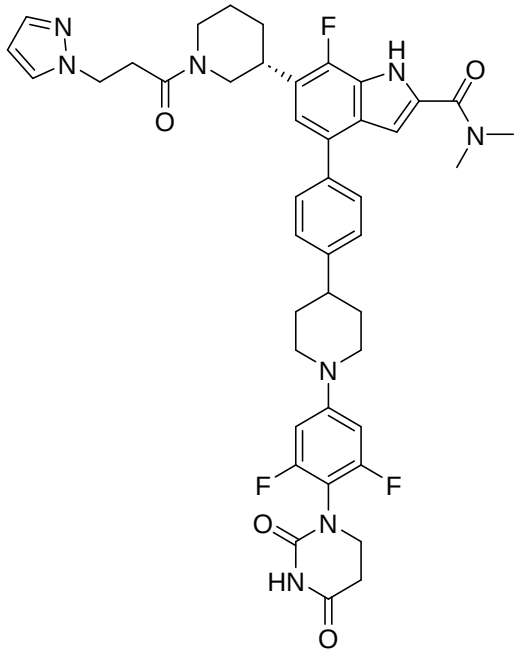
I-1203	
I-1204	

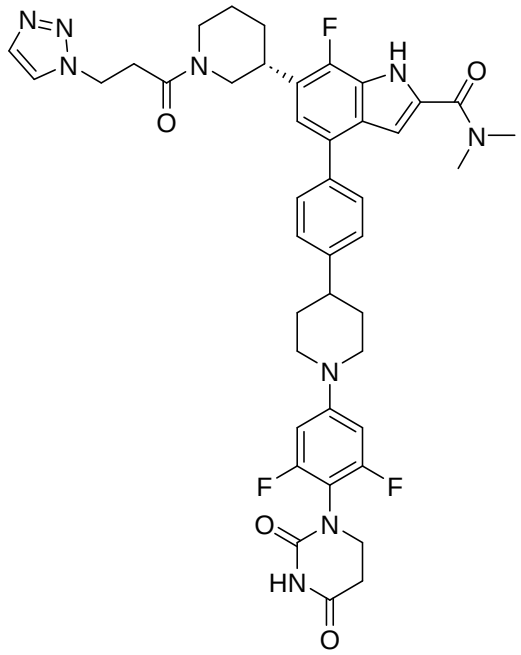
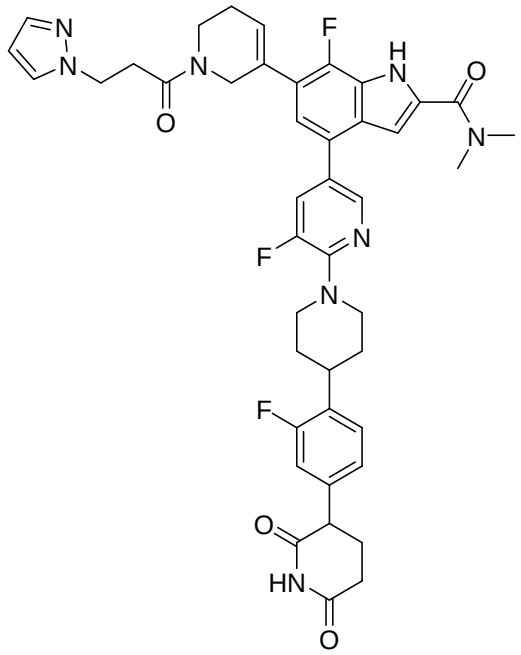
I-1205	
I-1206	

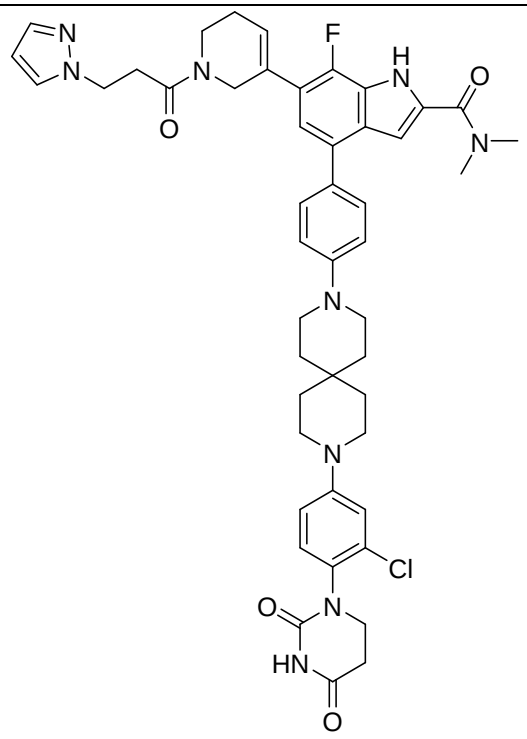
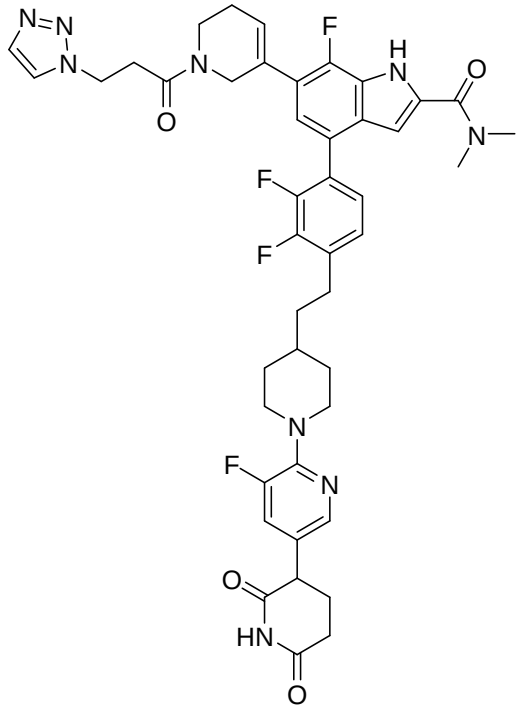
I-1207	
I-1208	

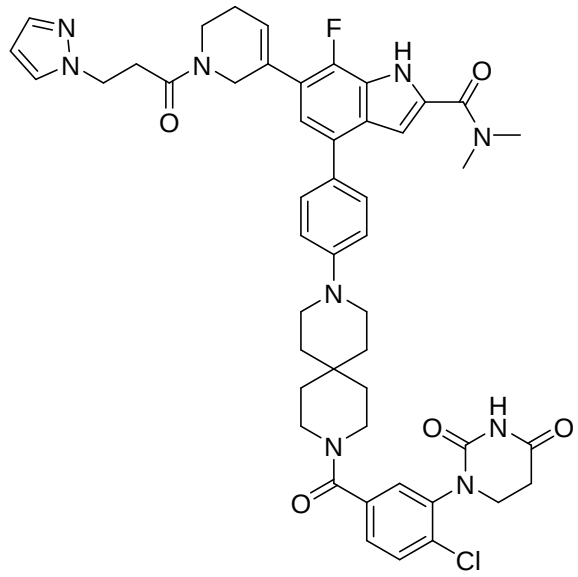
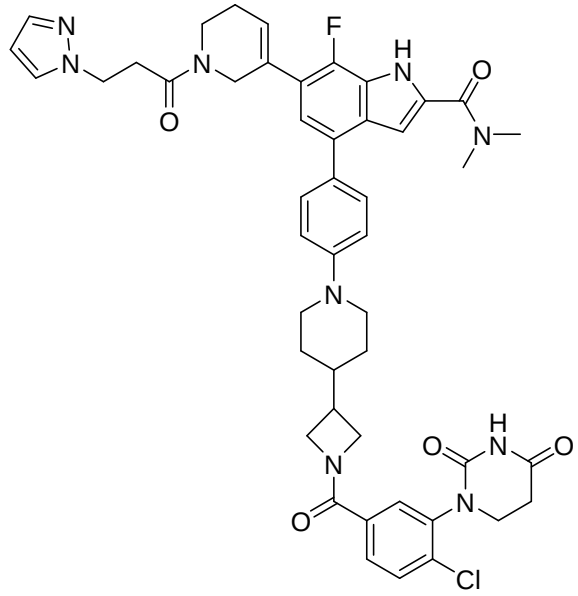
I-1209	
I-1210	

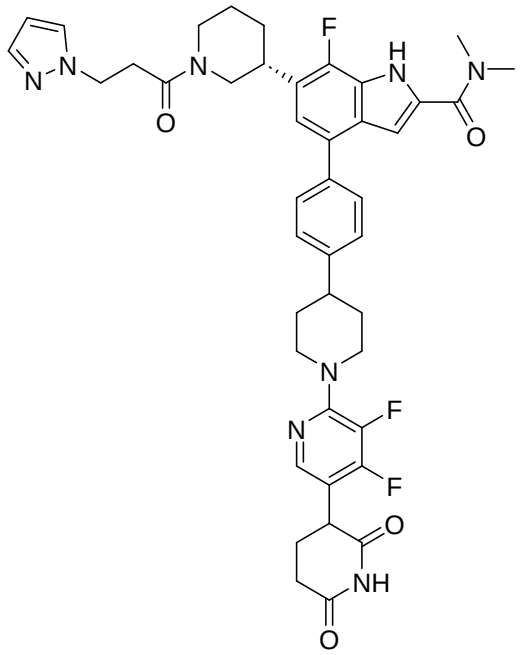
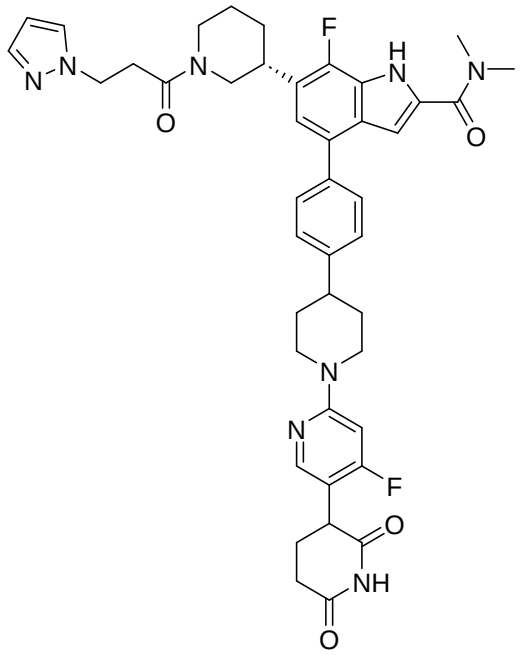
I-1211	
I-1212	

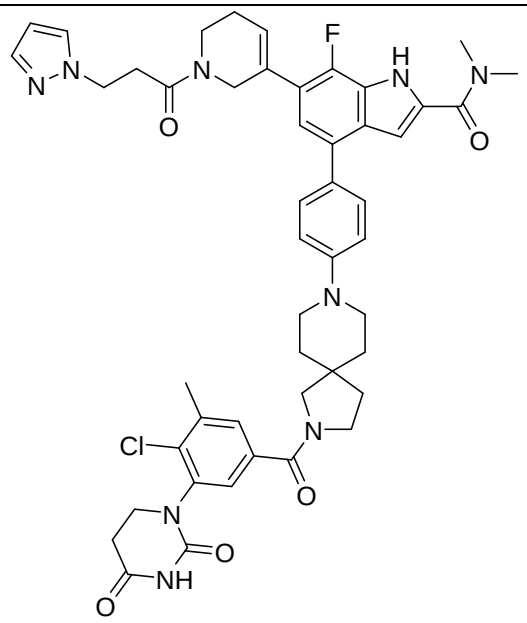
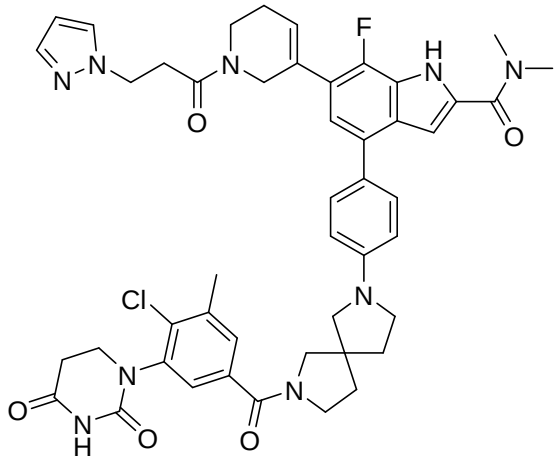
I-1213	
I-1214	

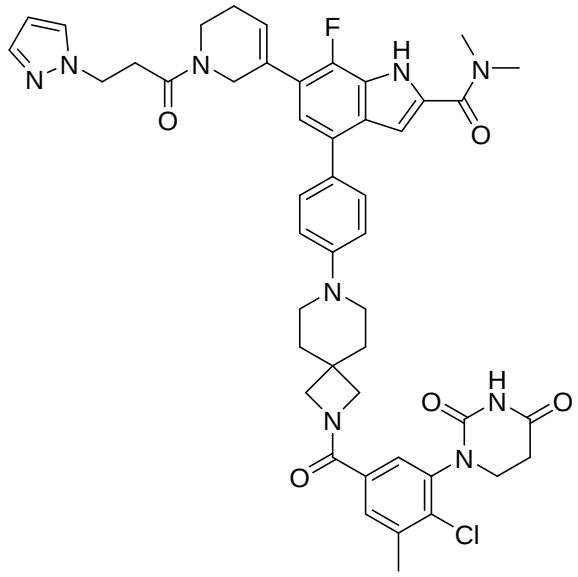
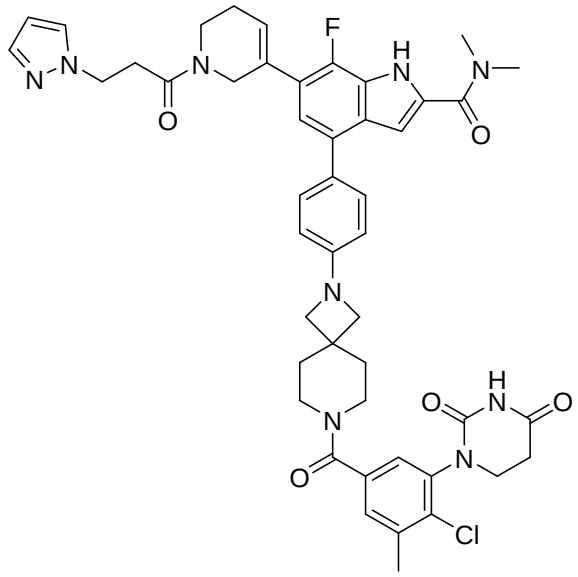
I-1215	
I-1216	

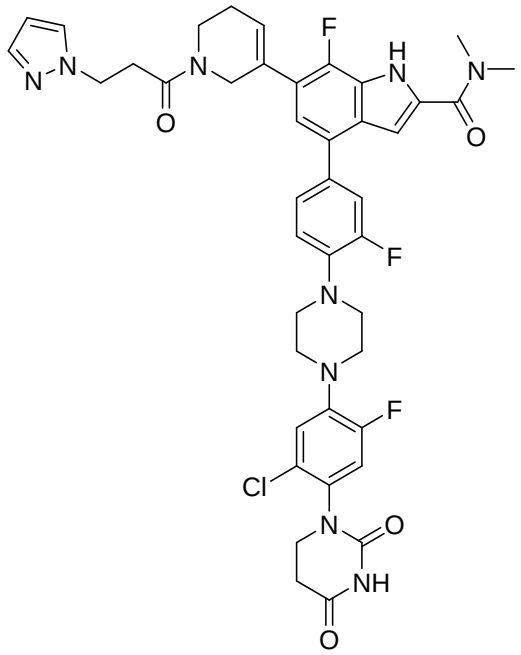
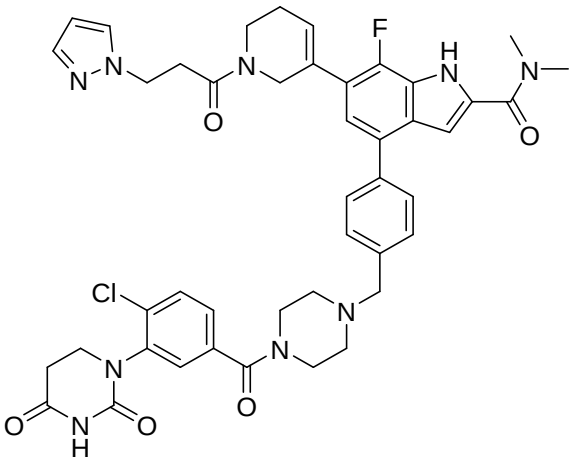
I-1217	
I-1218	

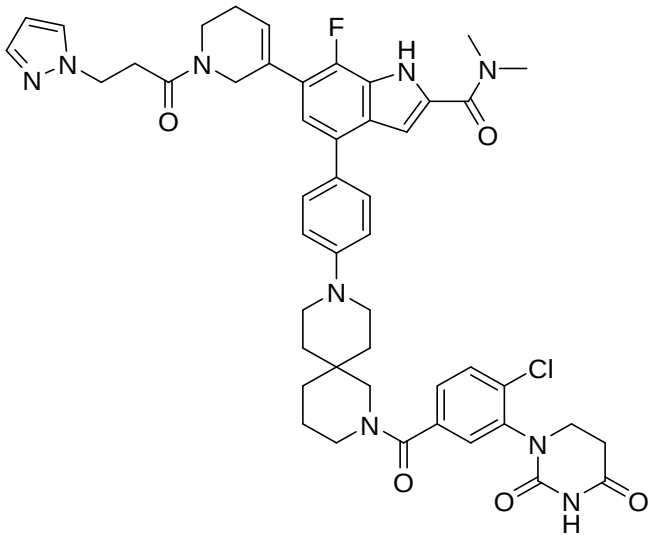
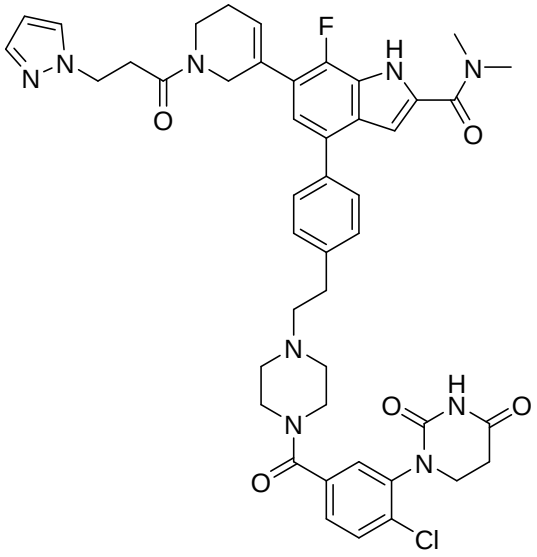
I-1219	
I-1220	

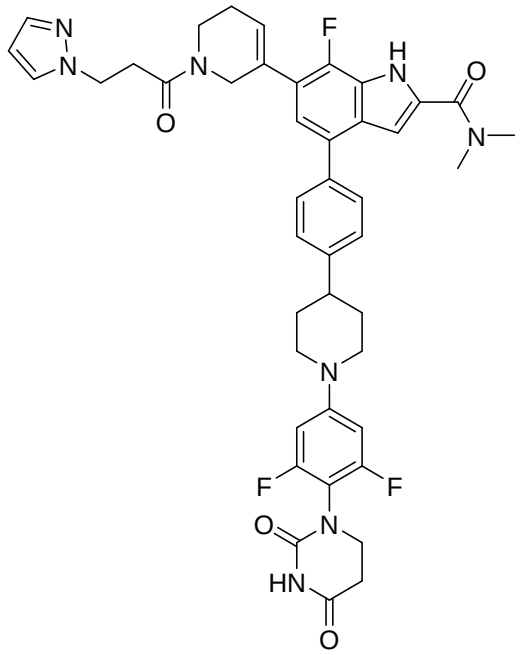
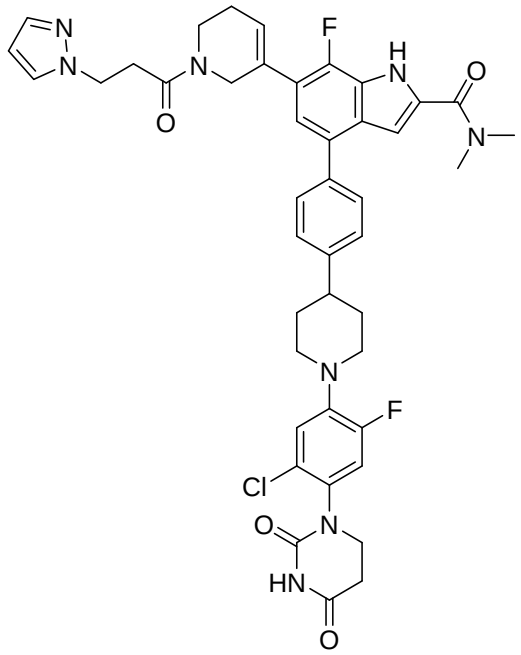
I-1221	
I-1222	

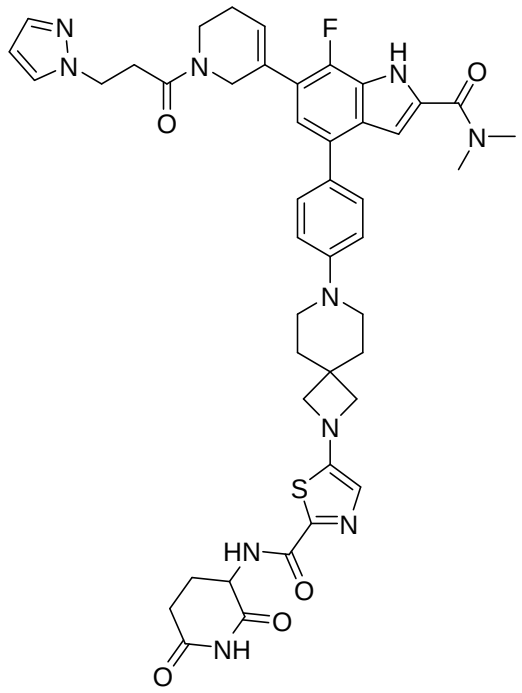
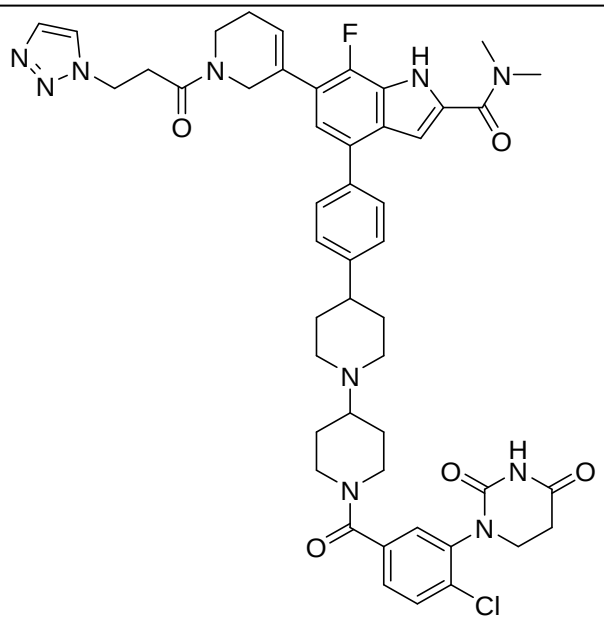
I-1223	
I-1224	

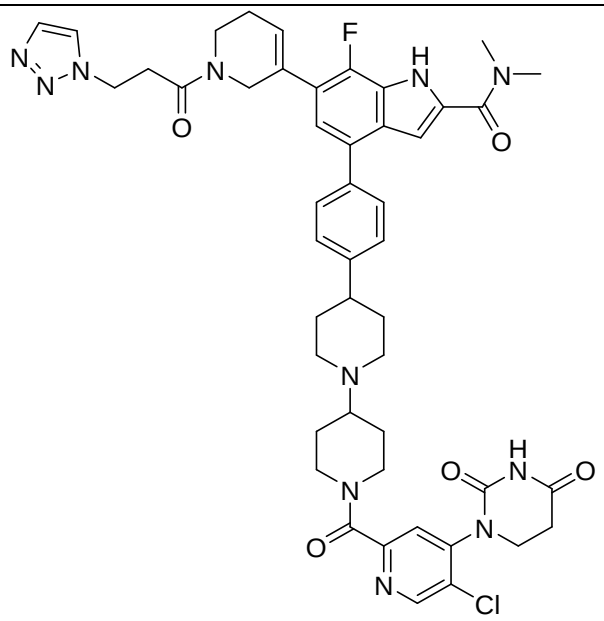
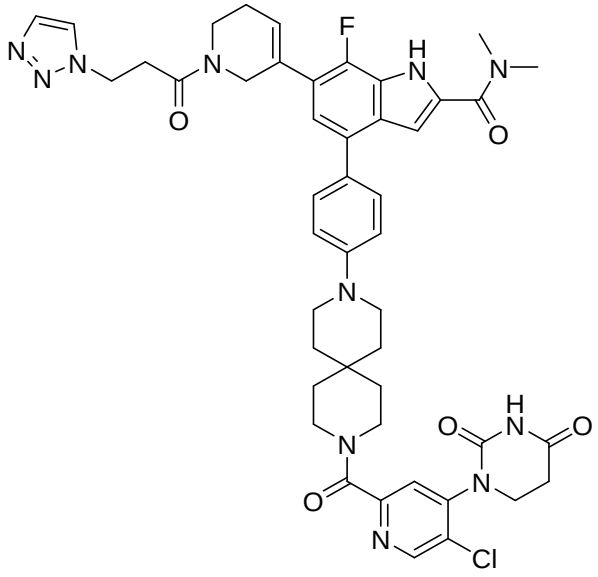
I-1225	
I-1226	

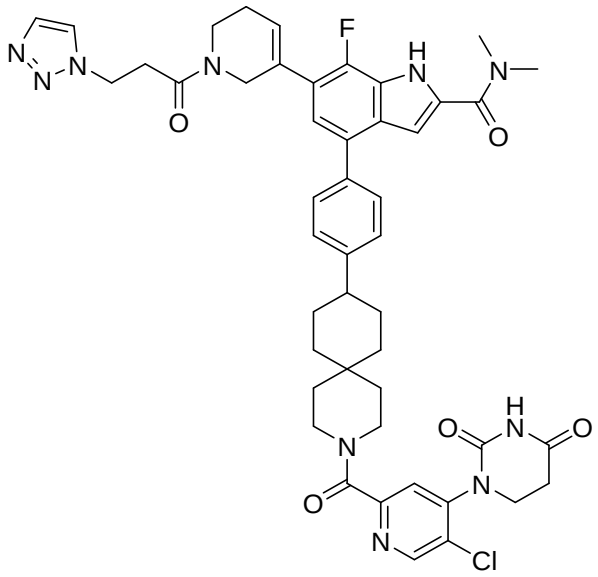
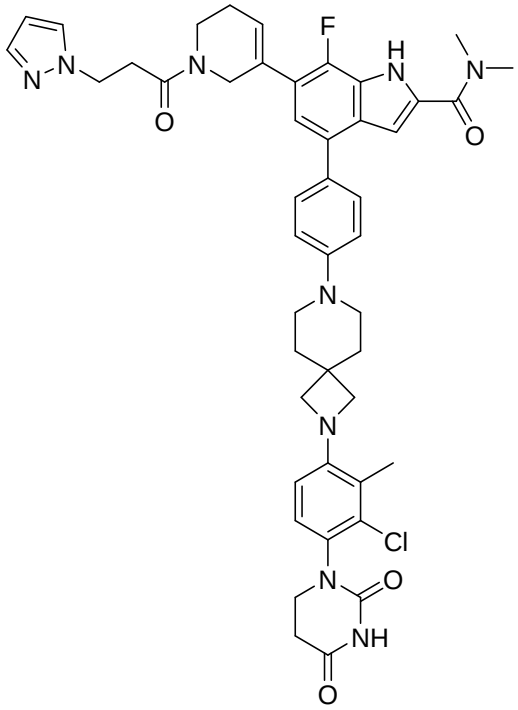
I-1227	
I-1228	

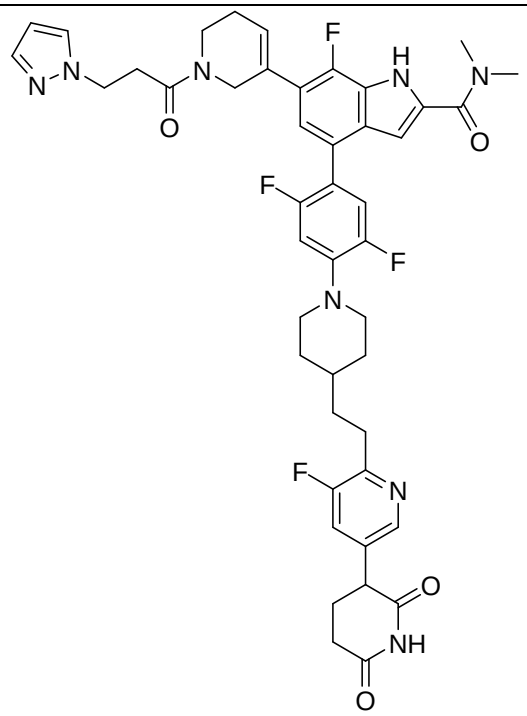
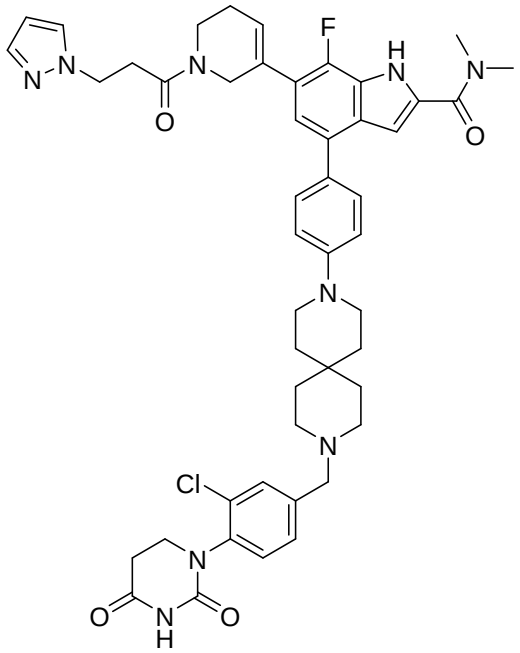
I-1229	
I-1230	

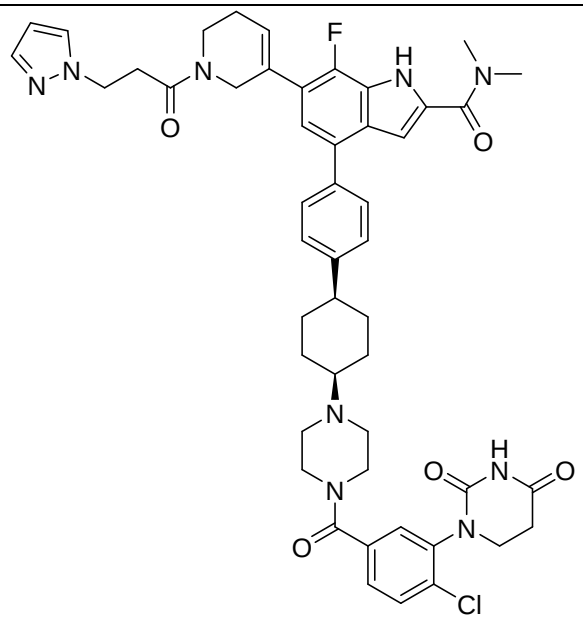
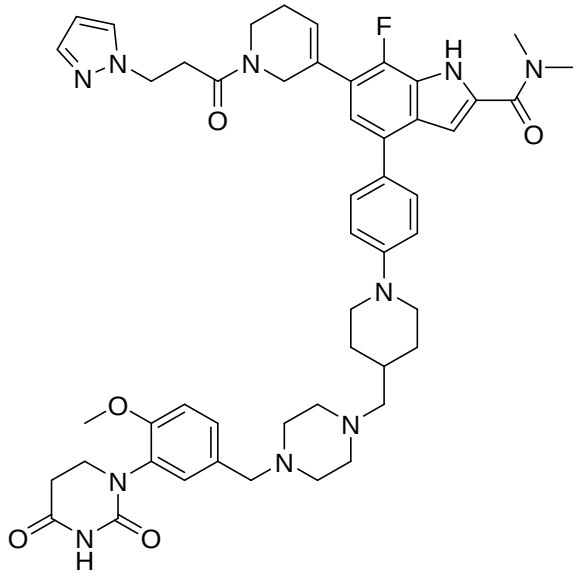
I-1231	
I-1232	

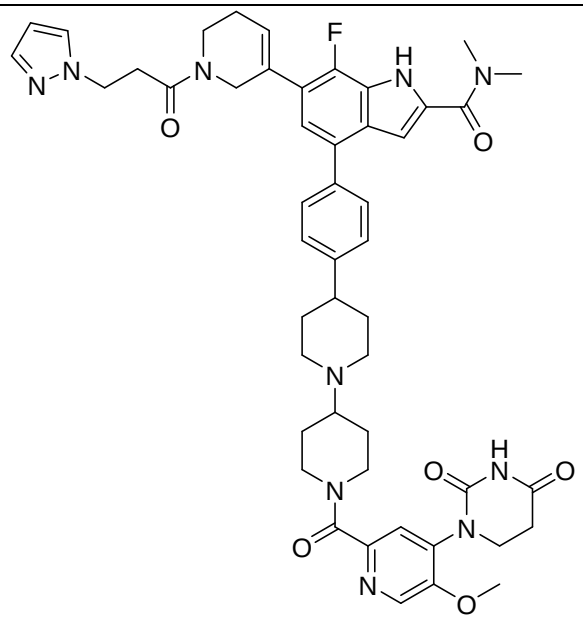
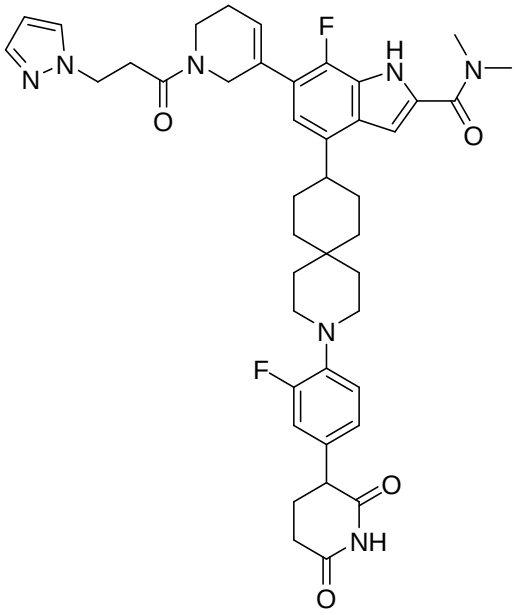
I-1233	
I-1234	

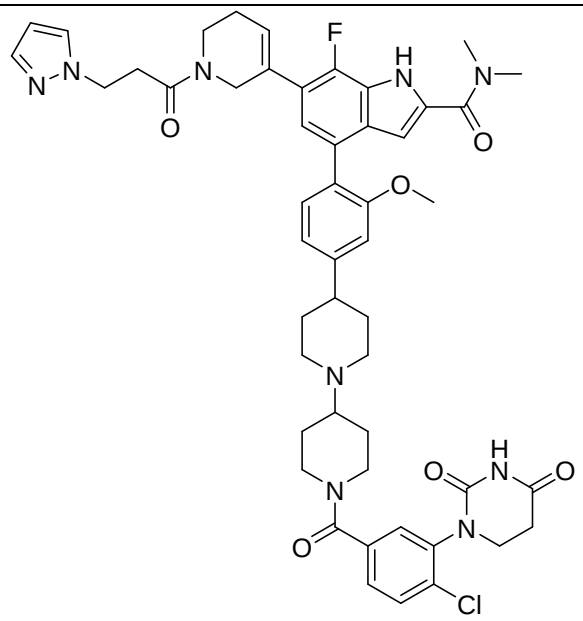
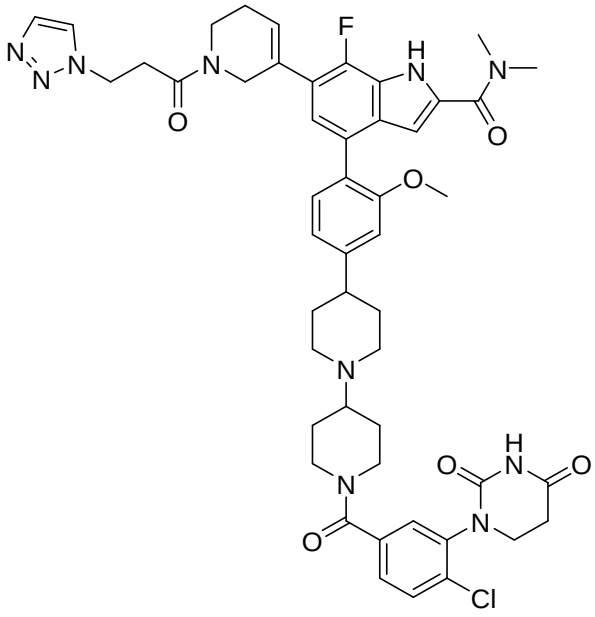
I-1235	
I-1236	

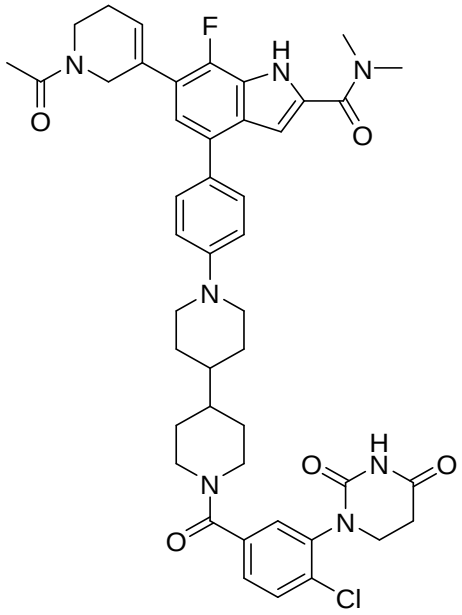
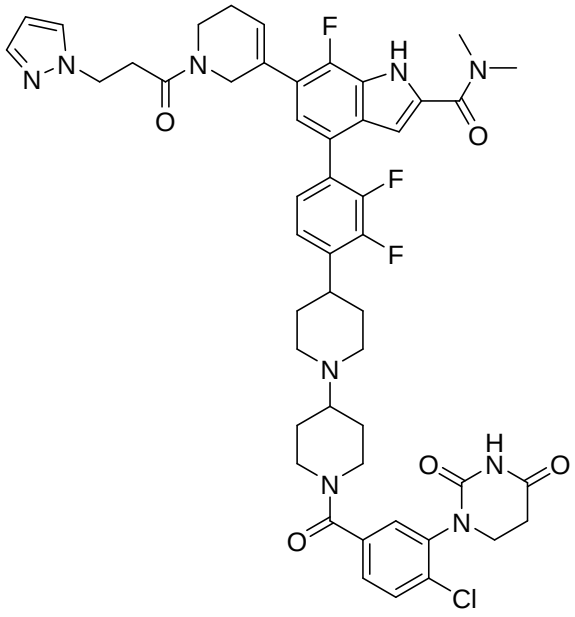
I-1237	
I-1238	

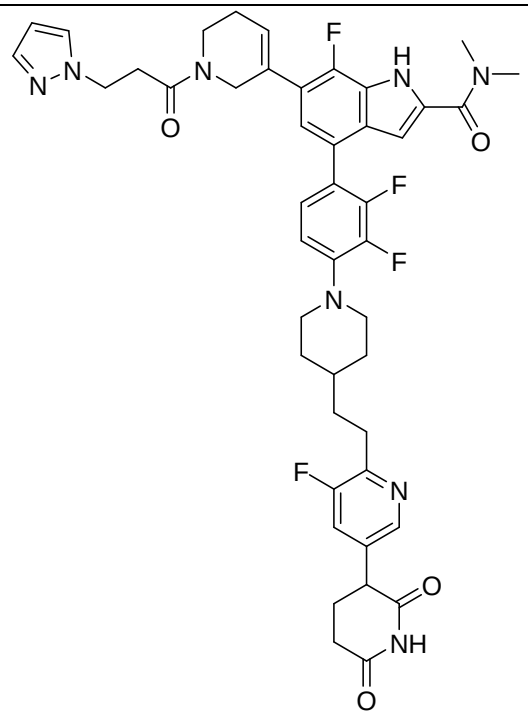
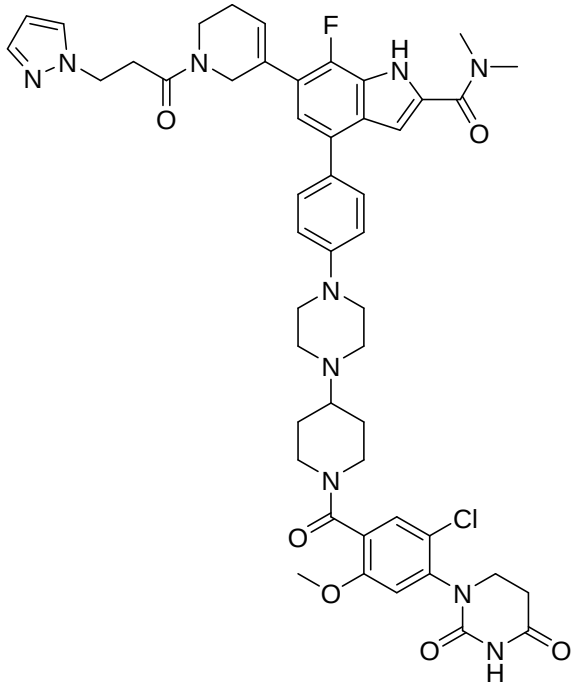
I-1239	
I-1240	

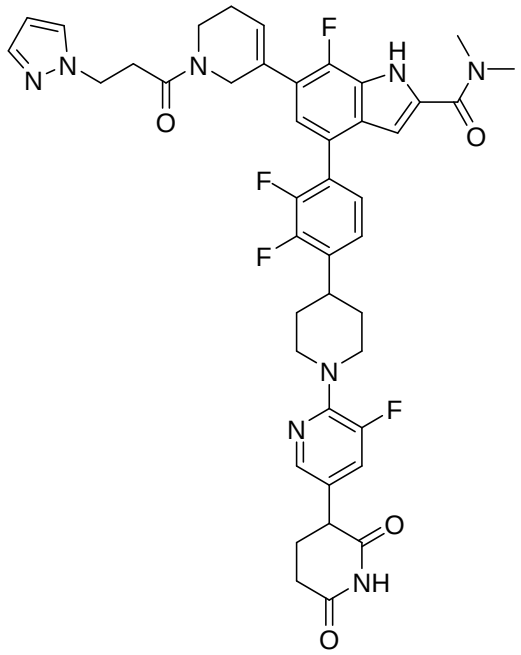
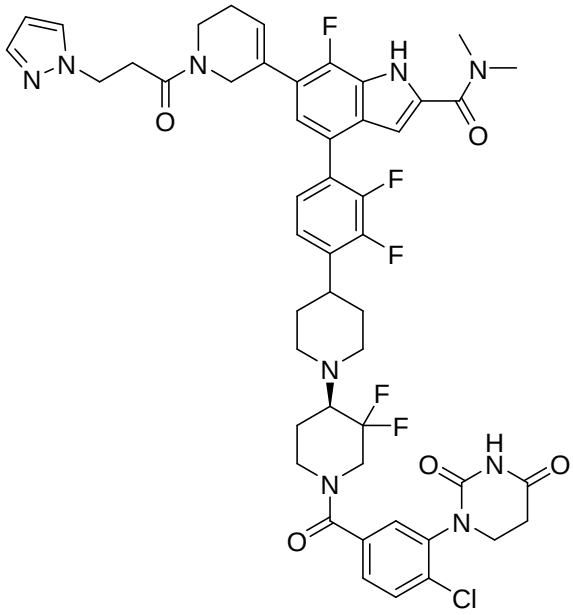
I-1241	
I-1242	

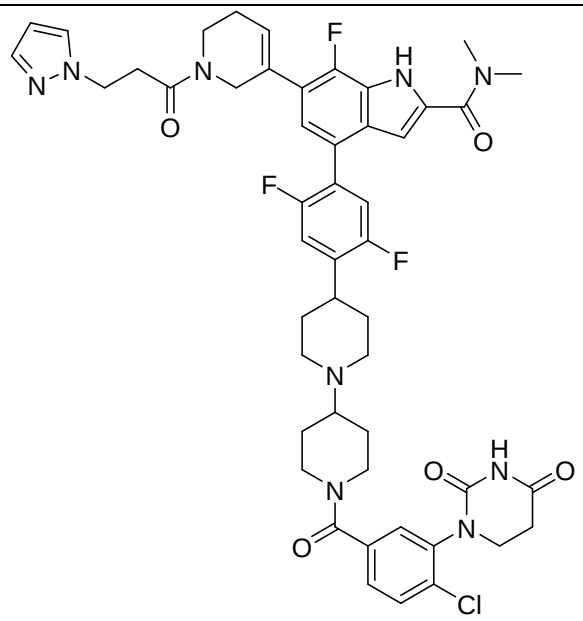
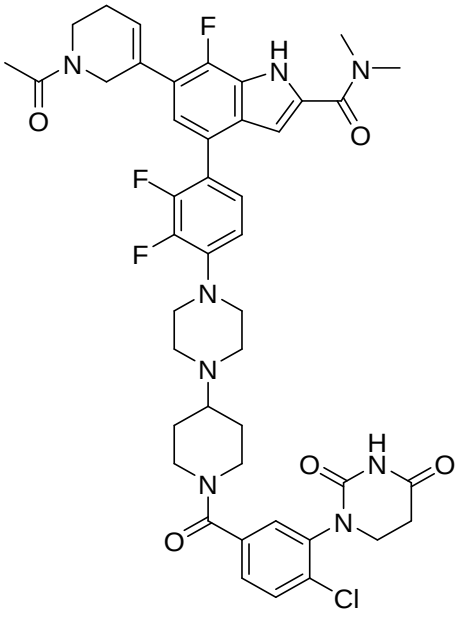
I-1243	
I-1244	

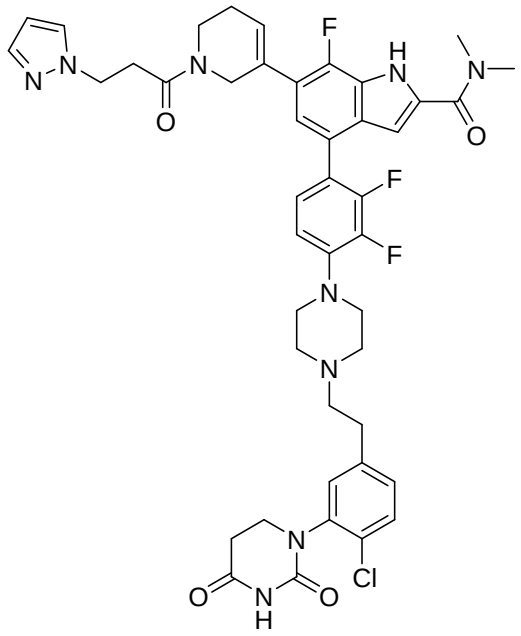
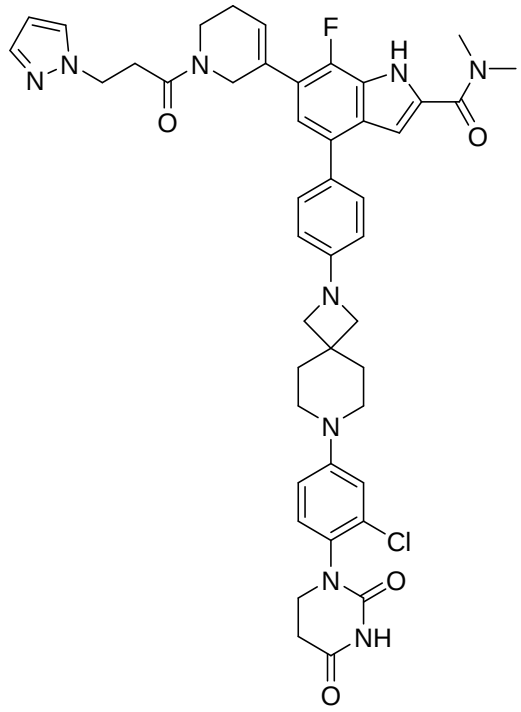
I-1245	
I-1246	

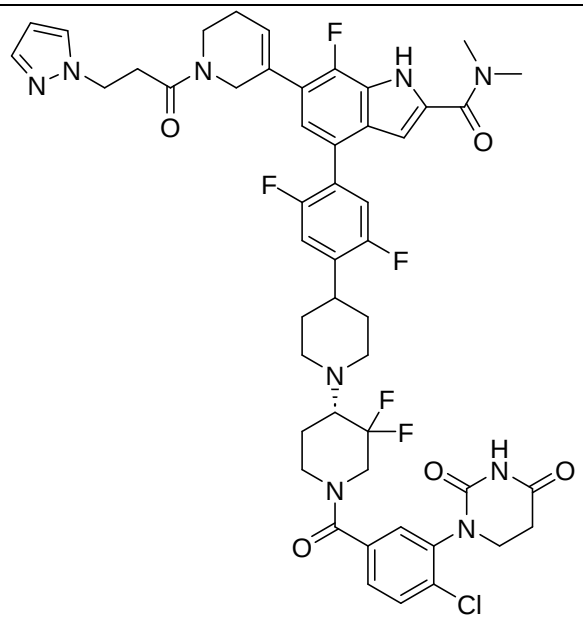
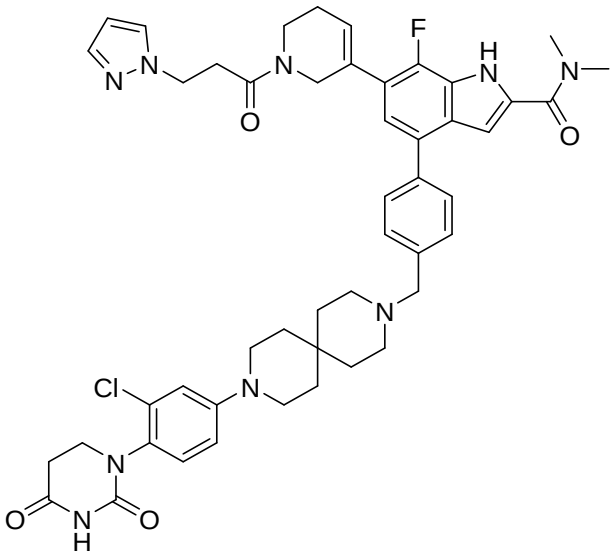
I-1247	
I-1248	

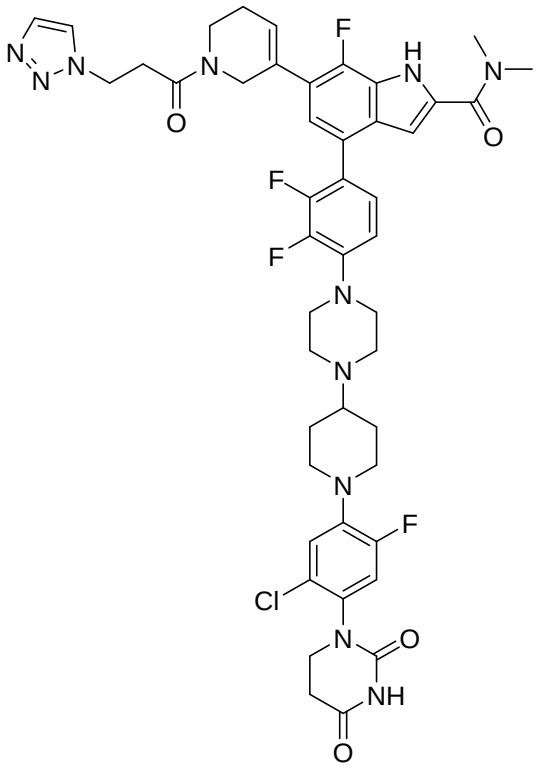
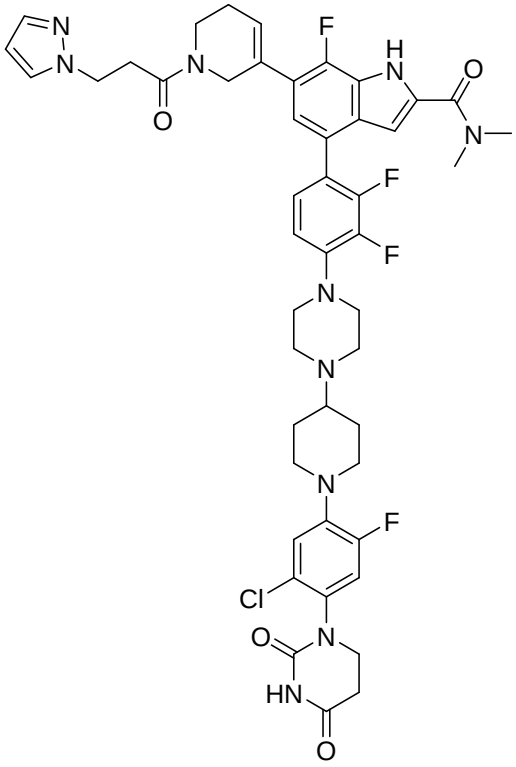
I-1249	
I-1250	

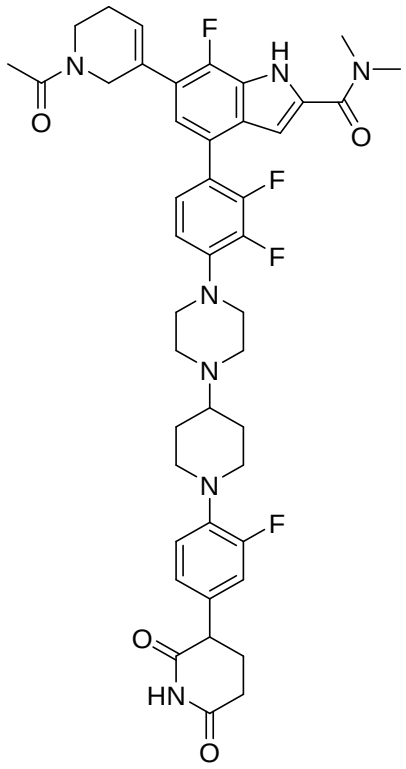
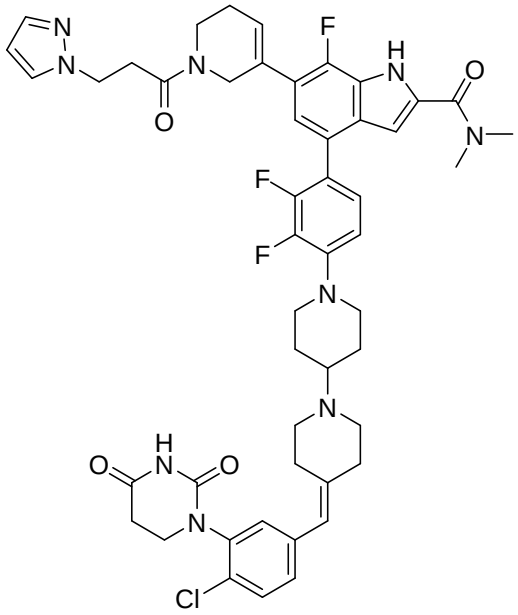
I-1251	
I-1252	

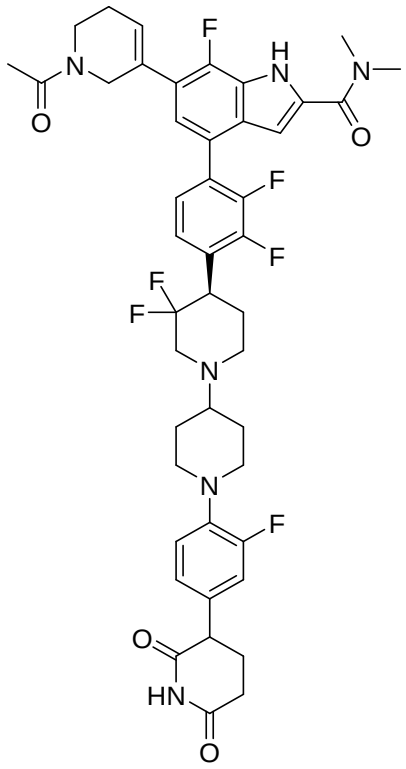
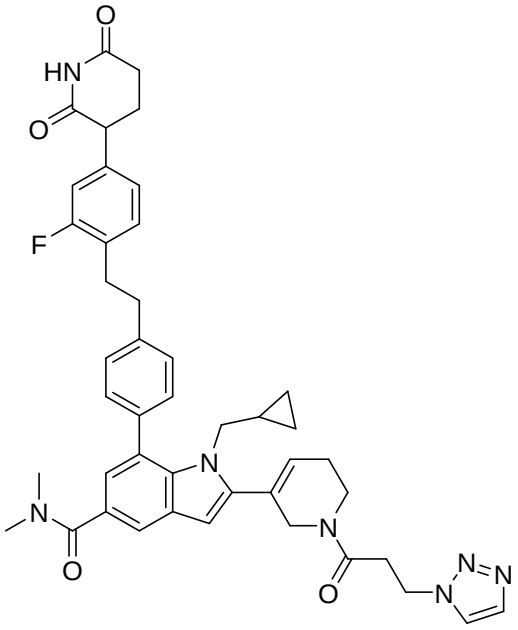
I-1253	
I-1254	

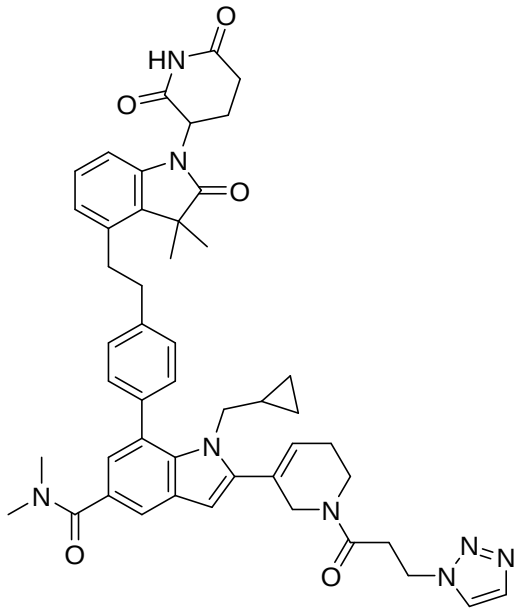
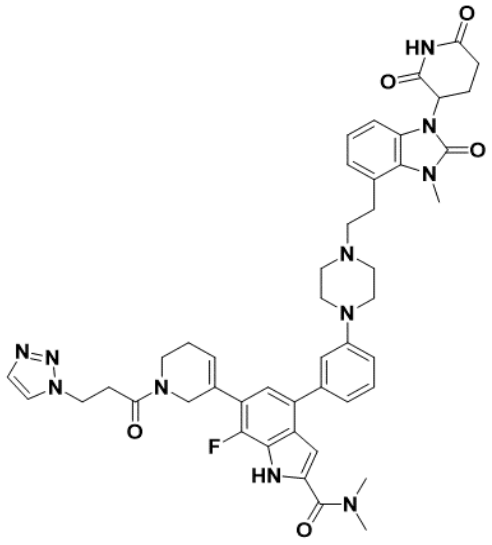
I-1255	
I-1256	

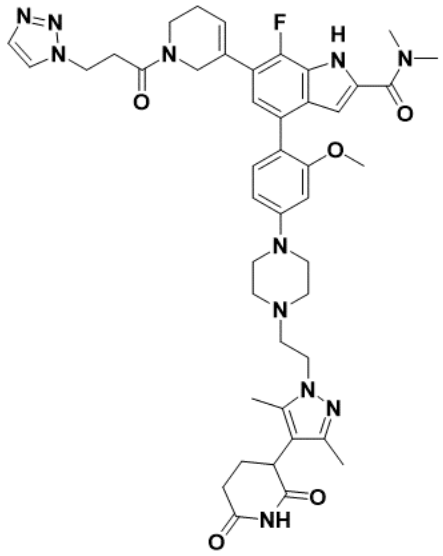
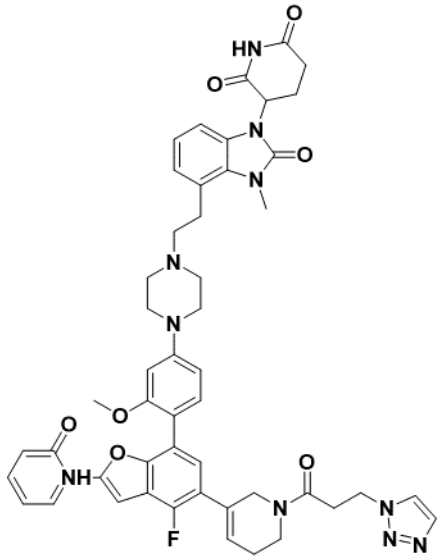
I-1257	
I-1258	

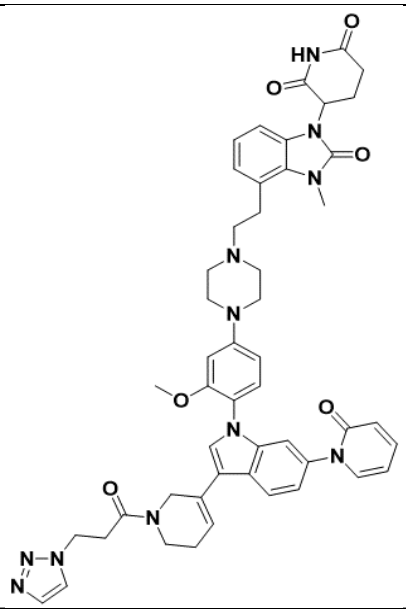
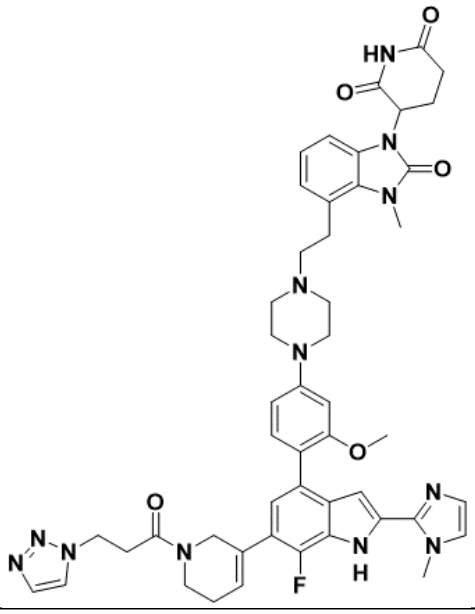
I-1259	
I-1260	

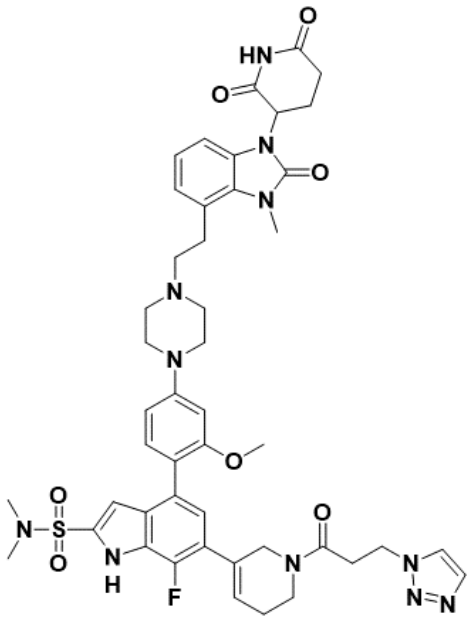
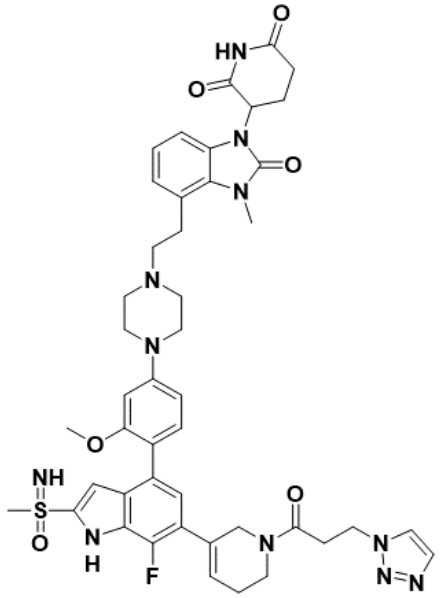
I-1261	
I-1262	

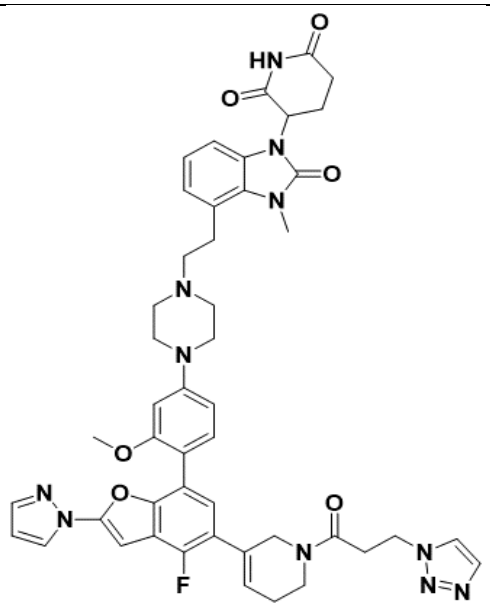
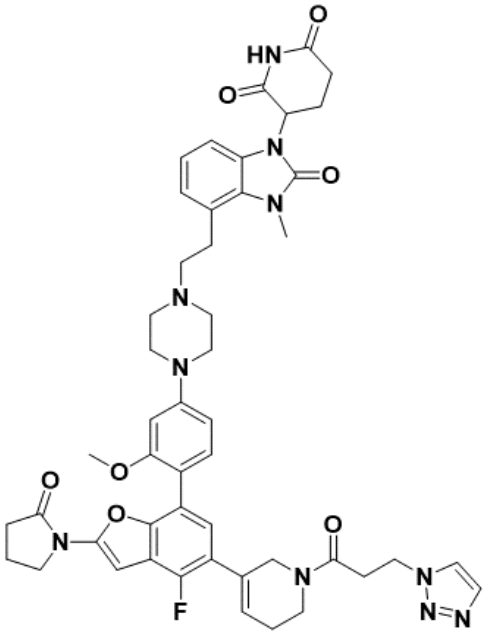
I-1263	
I-1264	

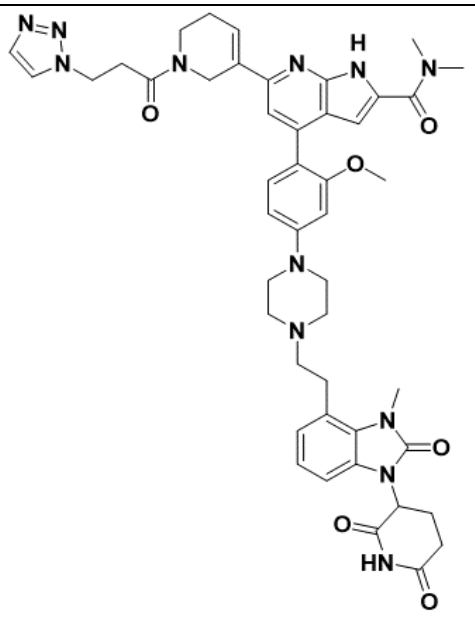
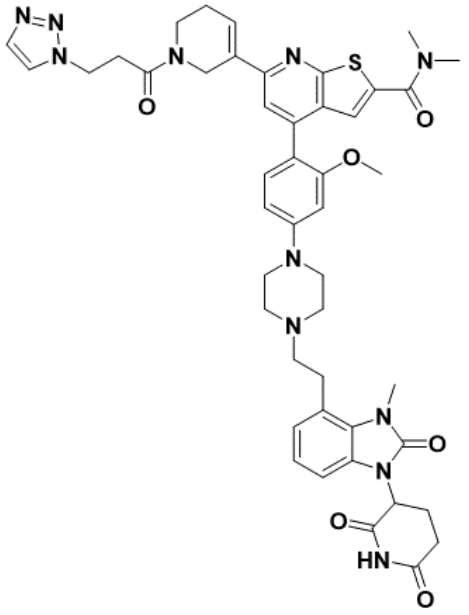
I-1265	
I-1266	

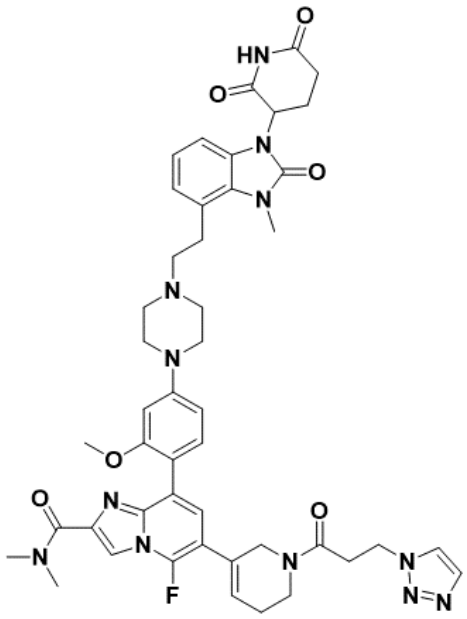
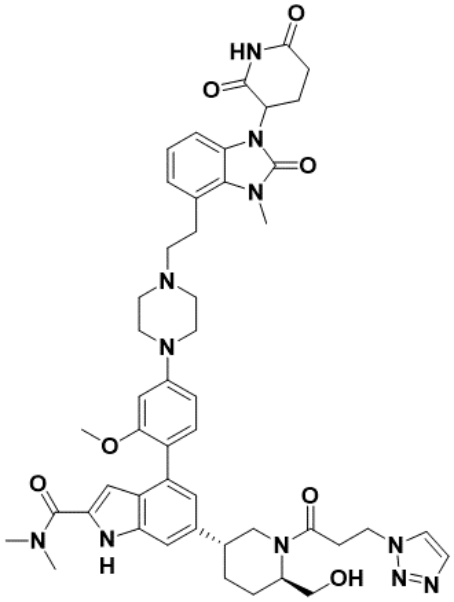
I-1267	
I-1268	

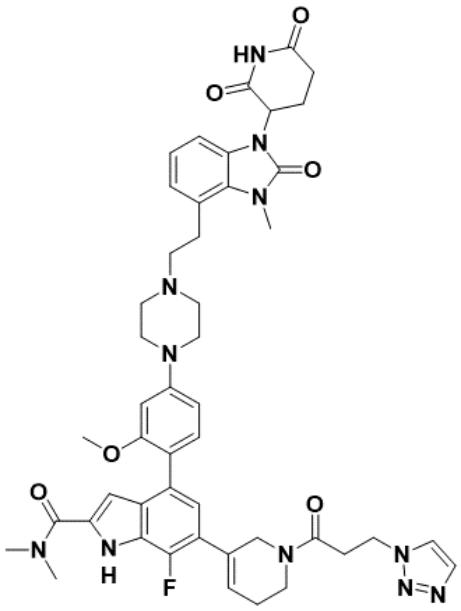
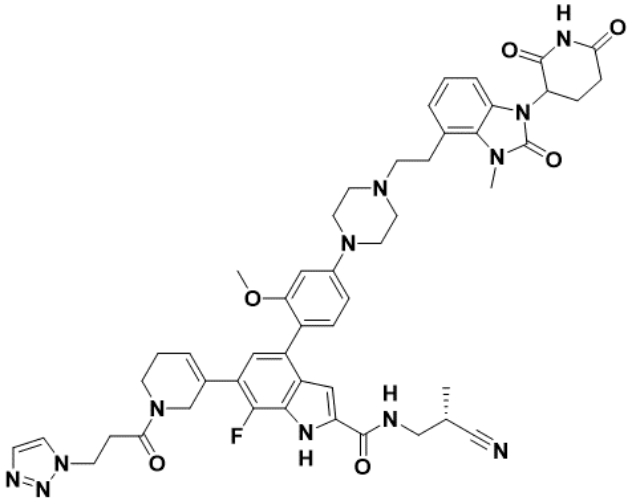
I-1269	
I-1273	

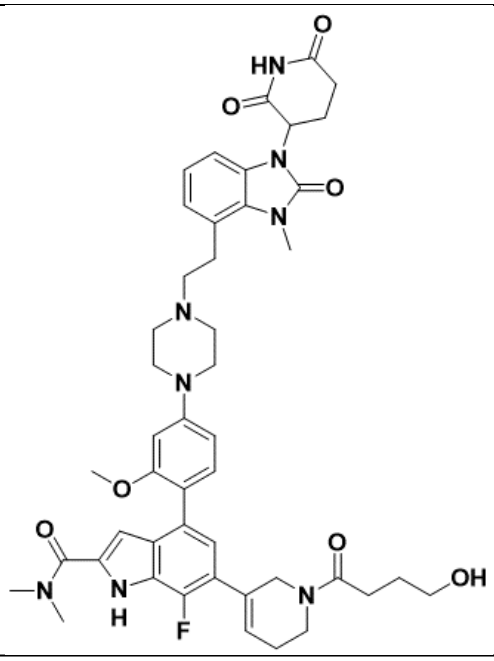
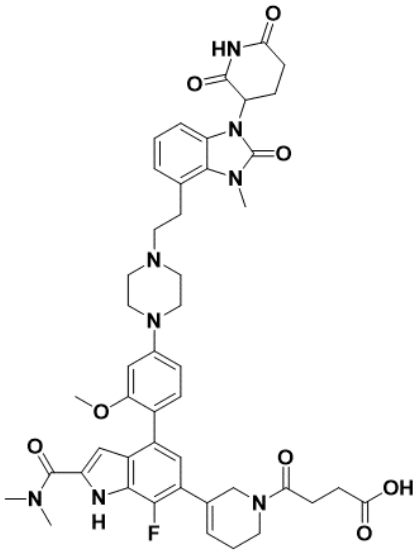
I-1274	
I-1275	

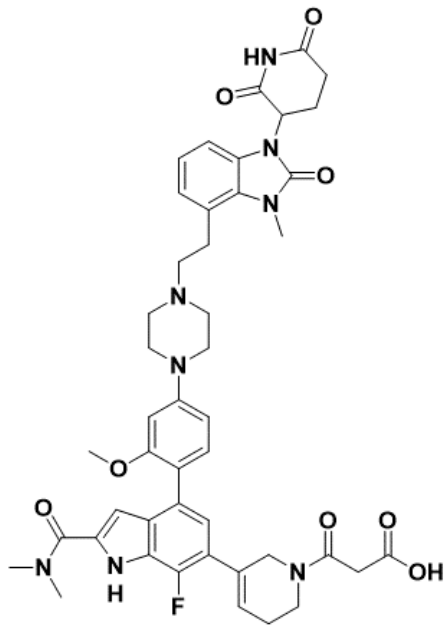
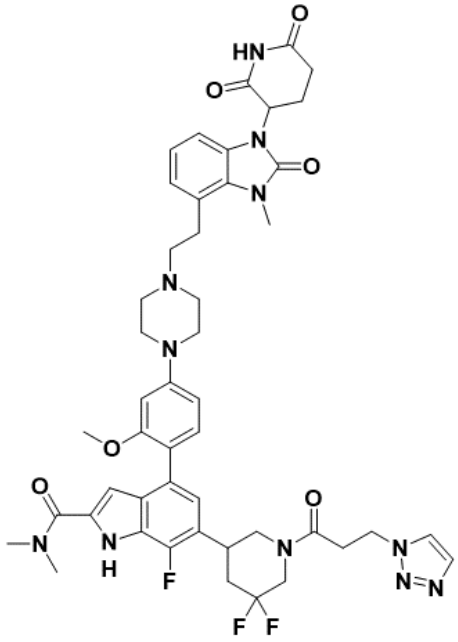
I-1276	
I-1277	

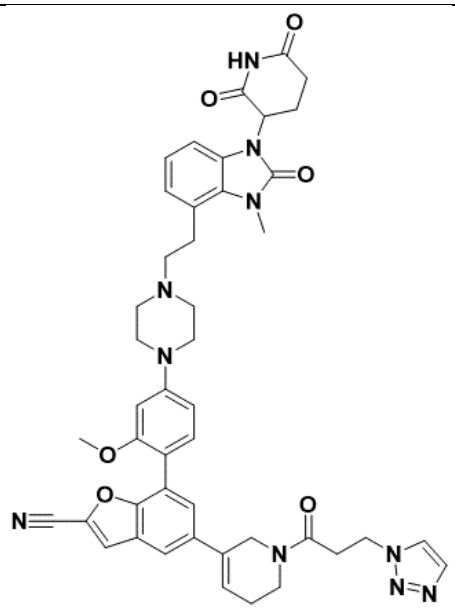
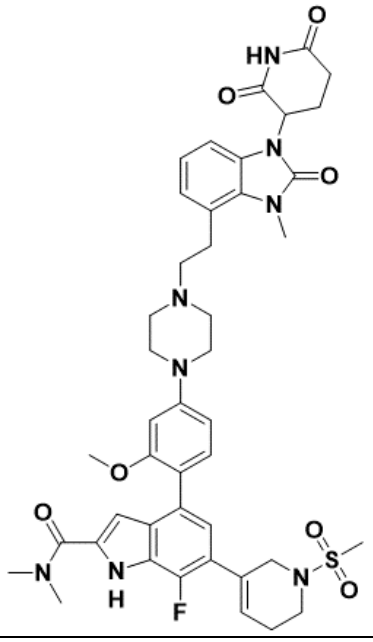
I-1278	
I-1279	

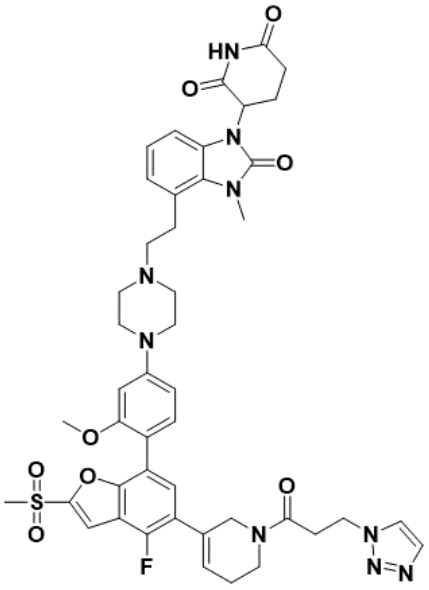
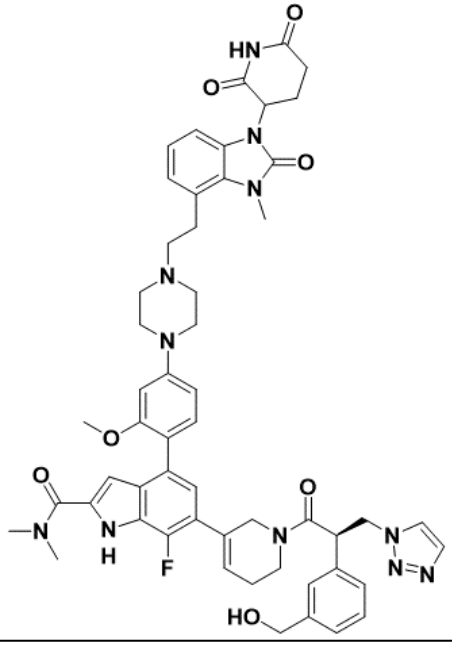
I-1280	
I-1281	

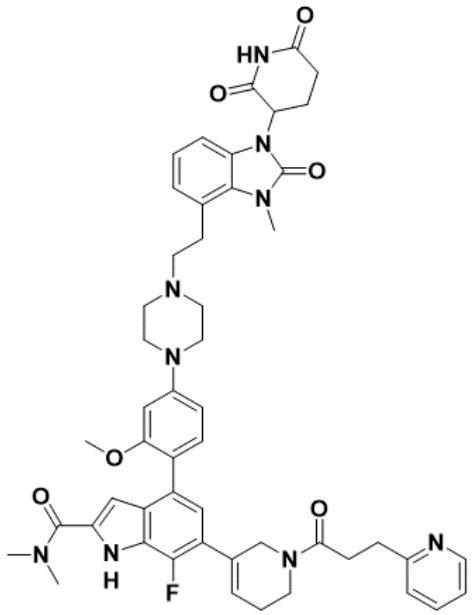
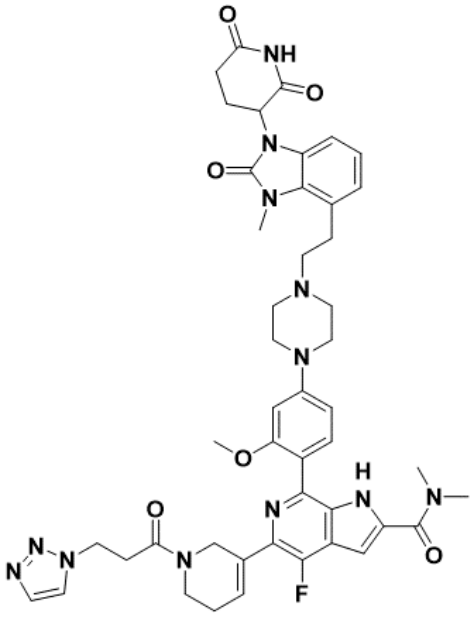
I-1283	
I-1284	

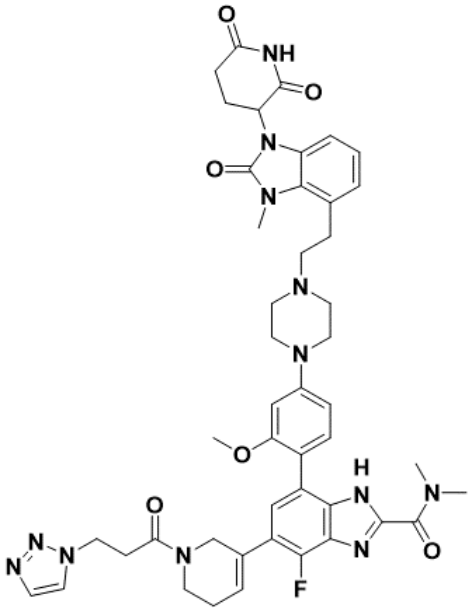
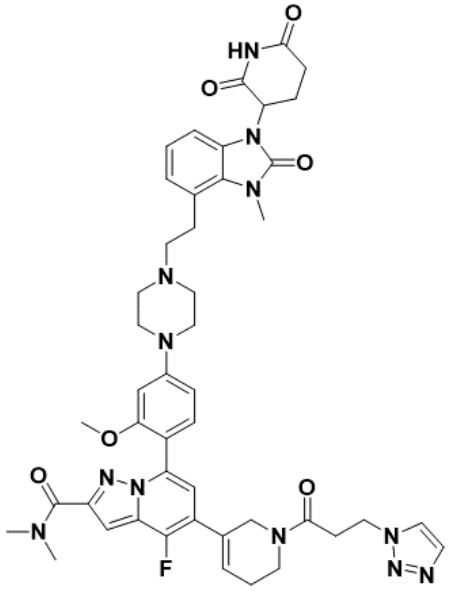
I-1285	
I-1286	

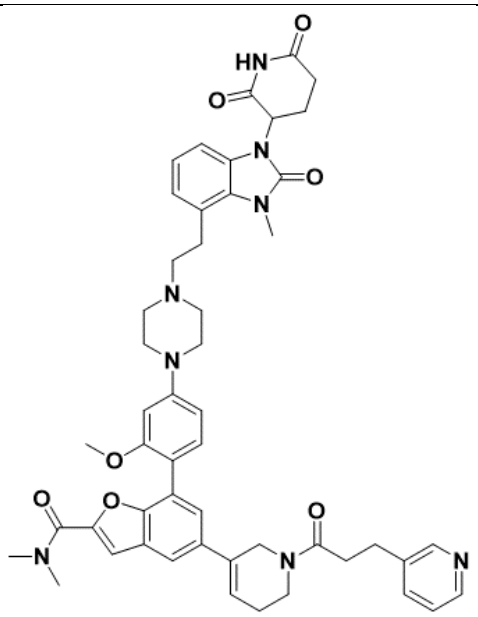
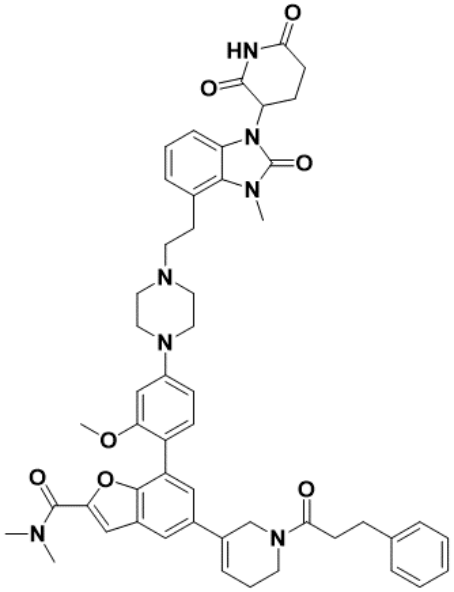
I-1287	
I-1288	

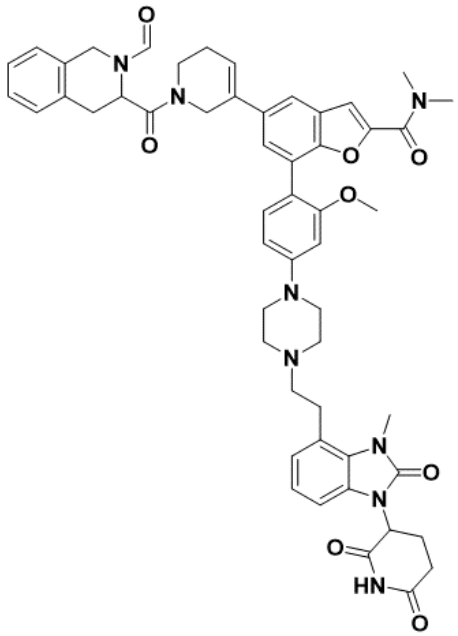
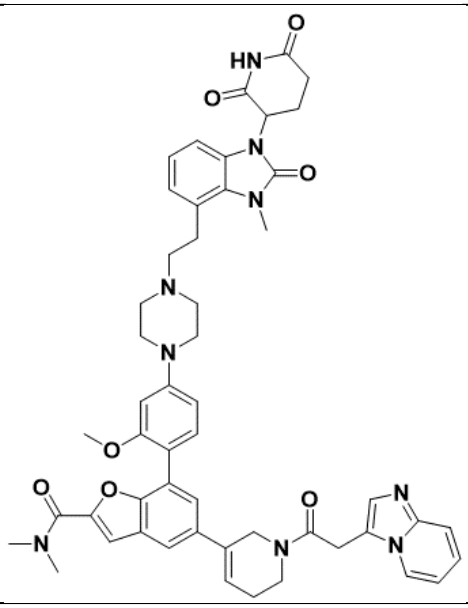
I-1289	
I-1290	

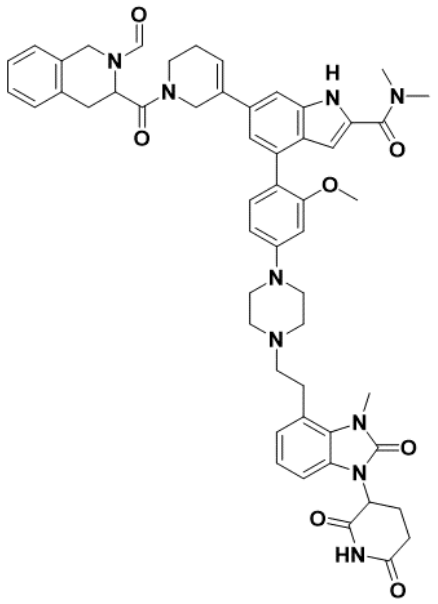
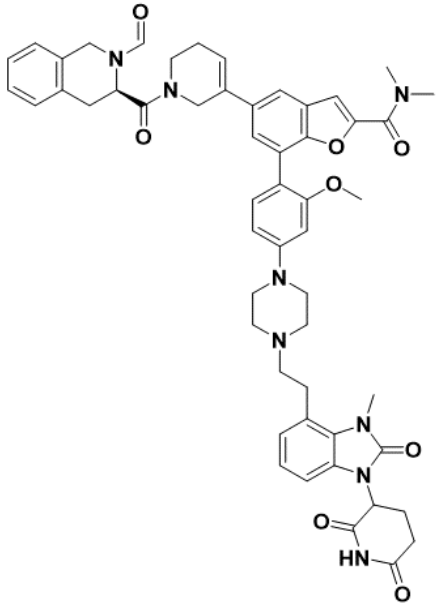
I-1291	
I-1294	

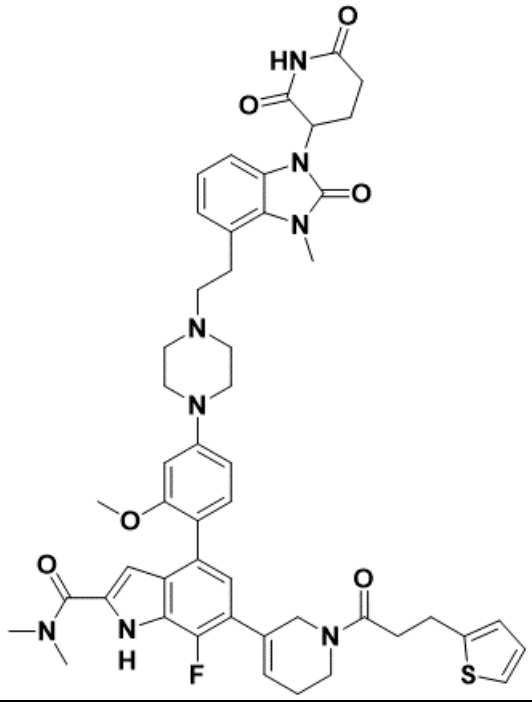
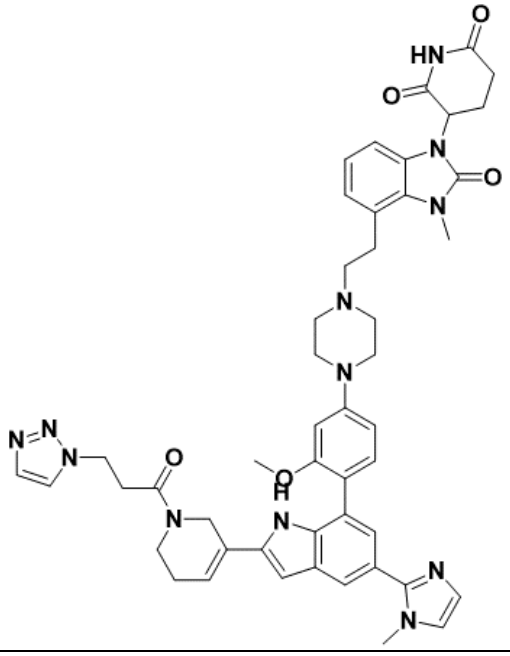
I-1295	
I-1296	

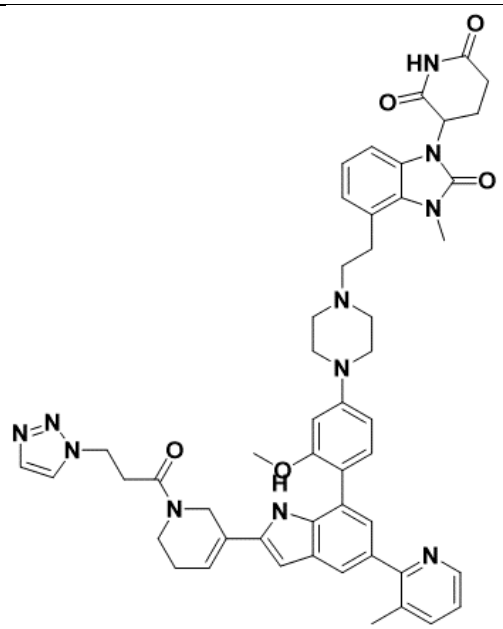
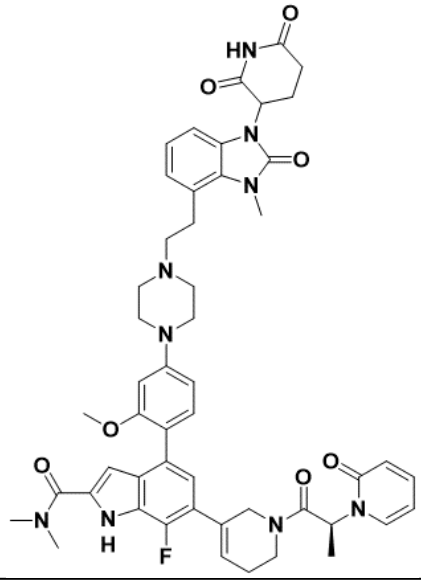
I-1297	
I-1298	

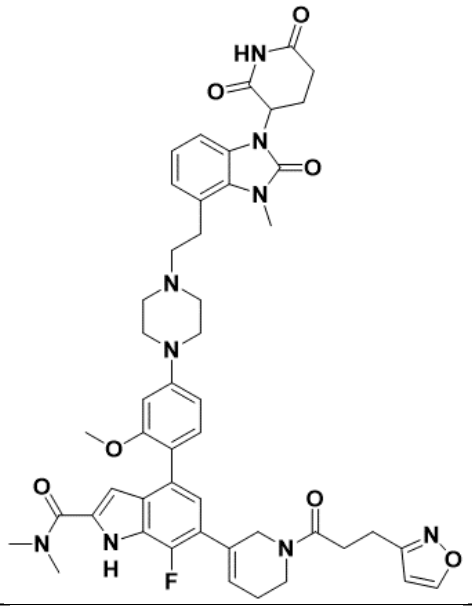
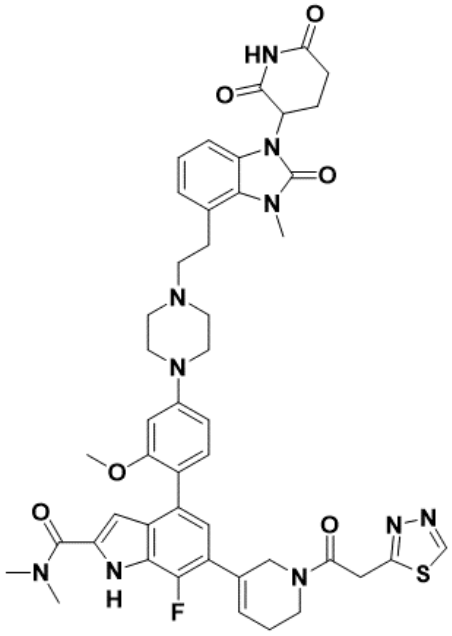
I-1299	
I-1300	

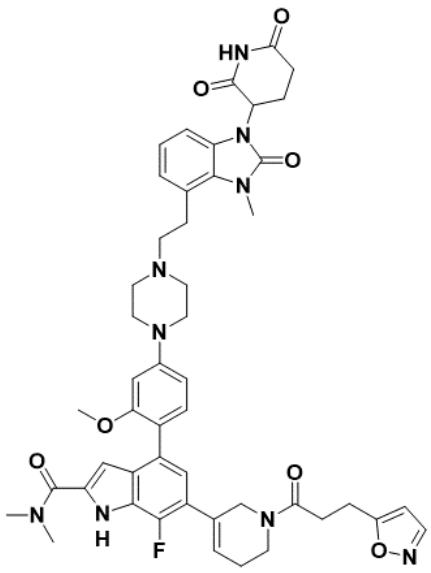
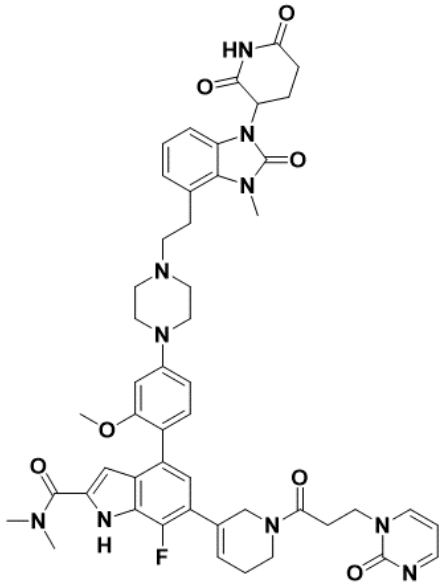
I-1301	
I-1303	

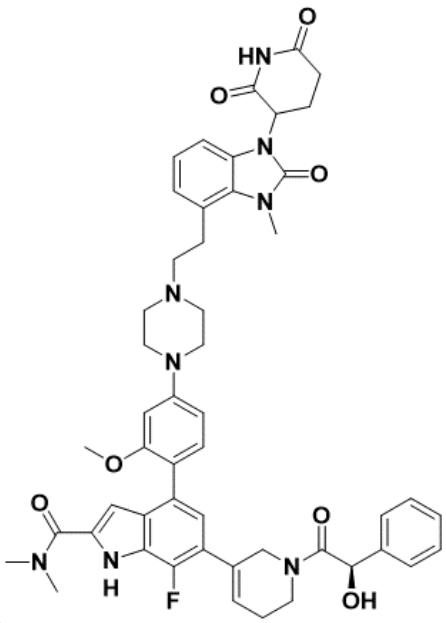
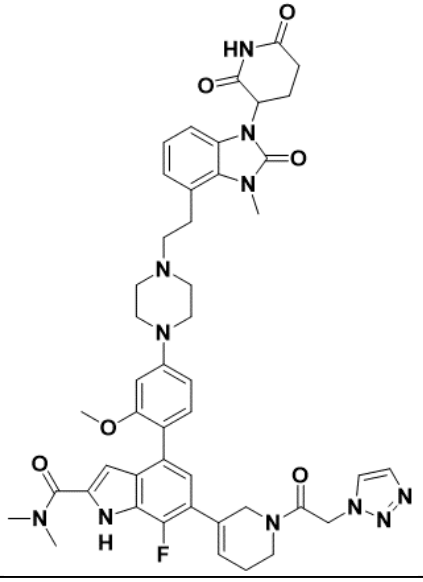
I-1304	
I-1305	

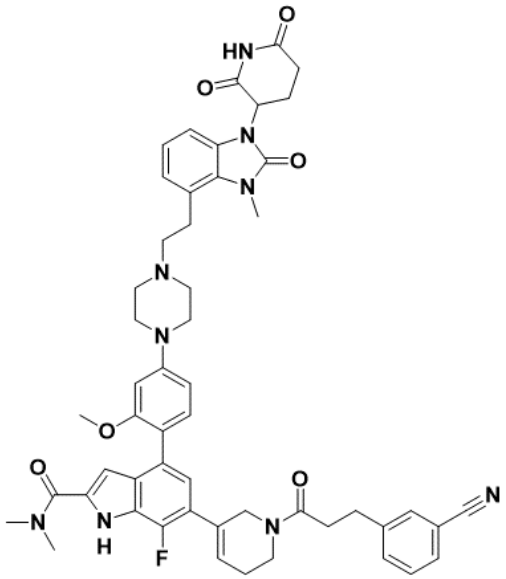
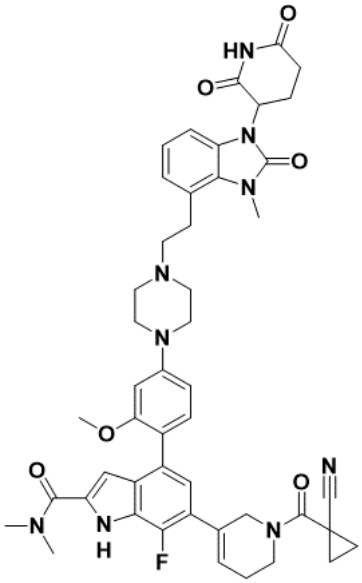
I-1306	
I-1307	

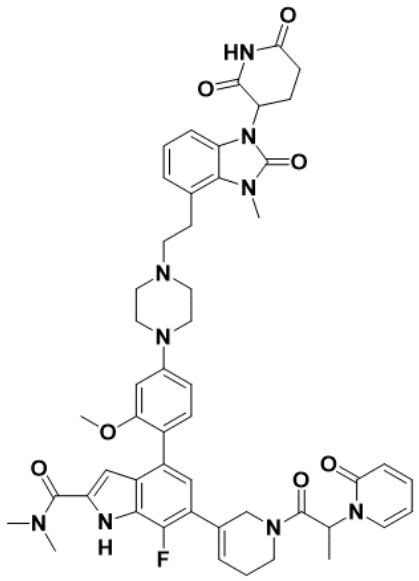
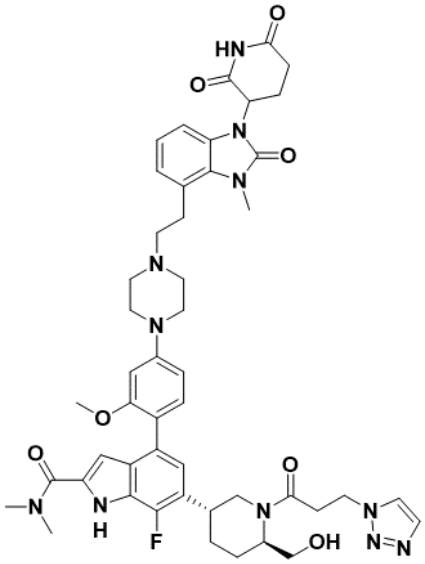
I-1308	
I-1310	

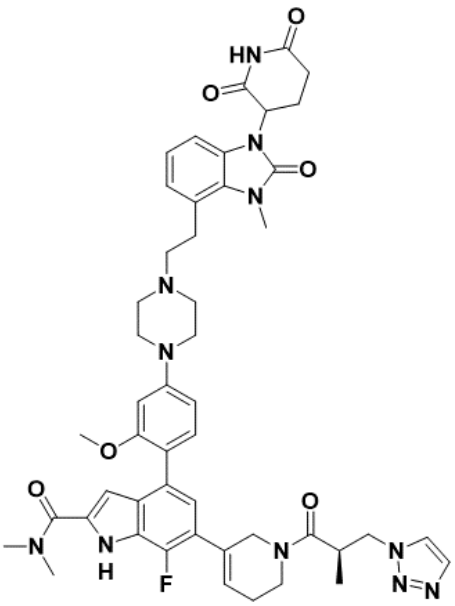
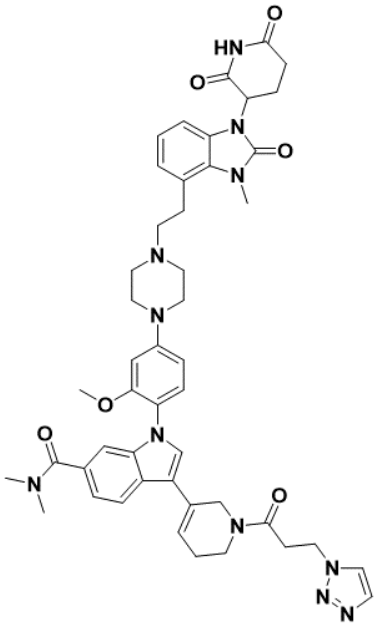
I-1311	
I-1312	

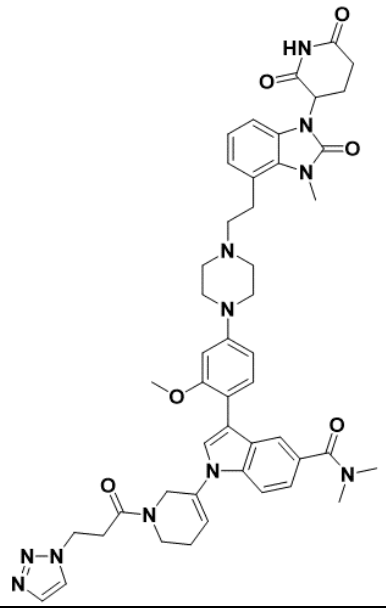
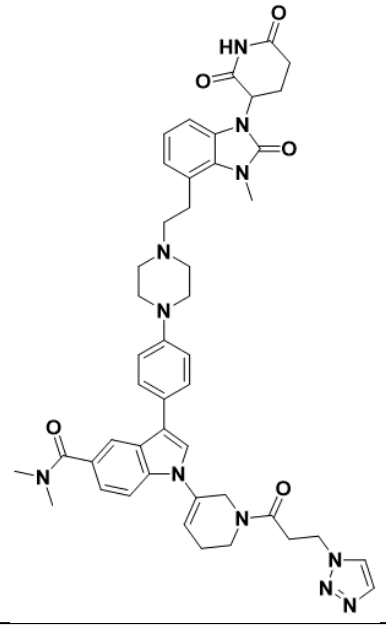
I-1313	
I-1314	

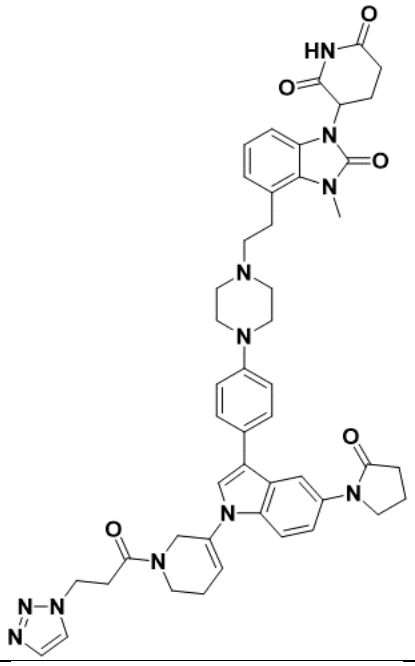
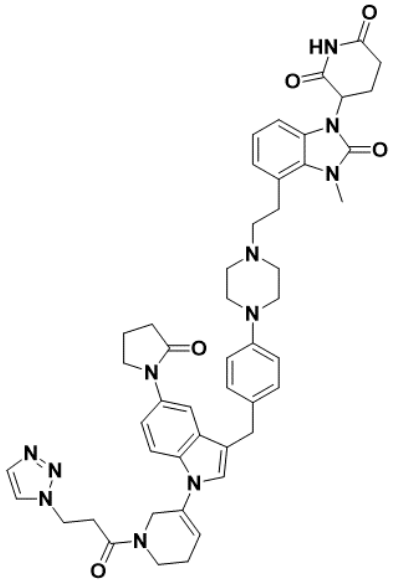
I-1315	
I-1316	

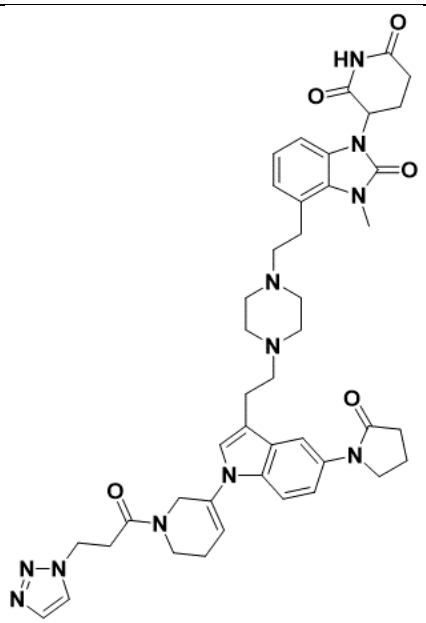
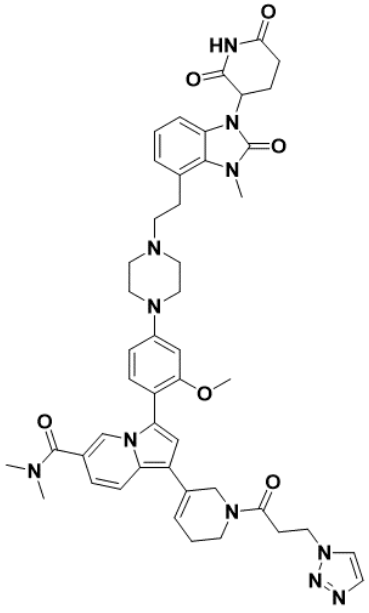
I-1317	
I-1318	

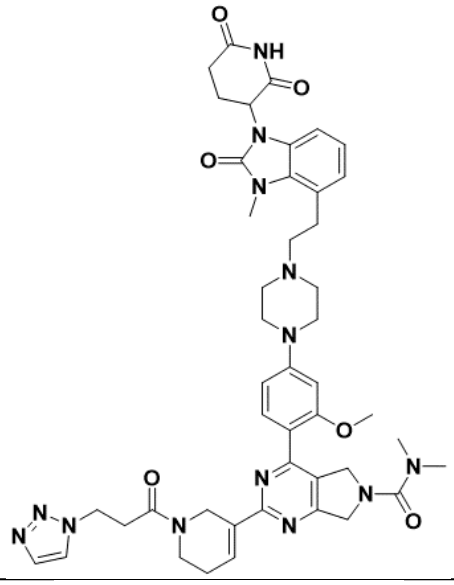
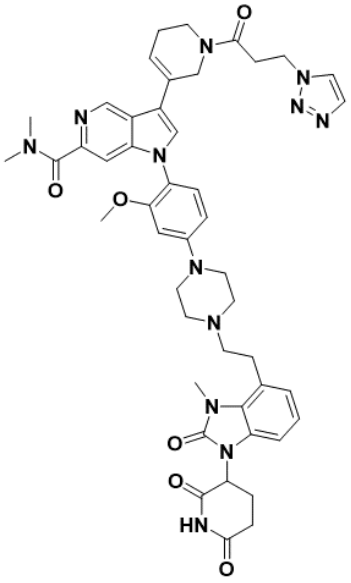
I-1319	
I-1320	

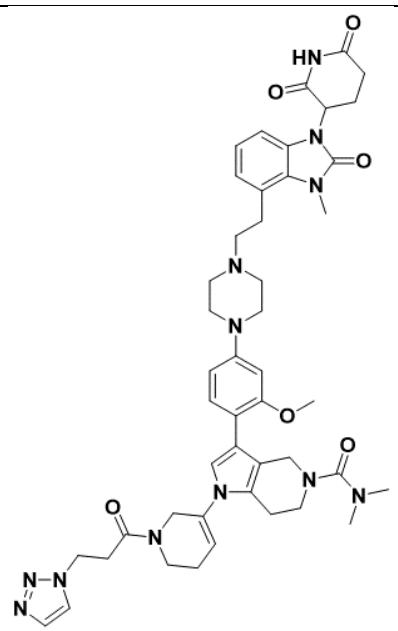
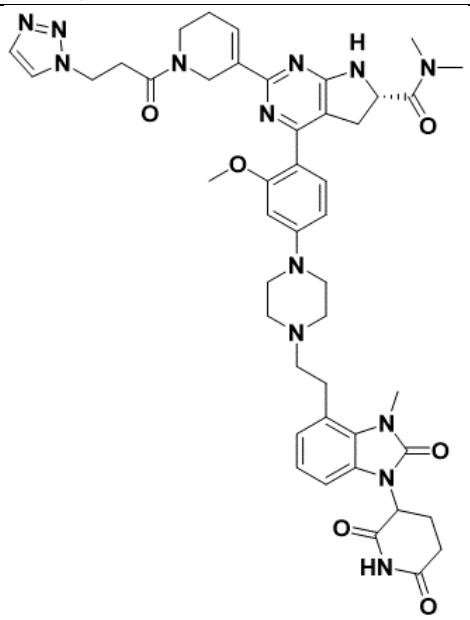
I-1321	
I-1322	

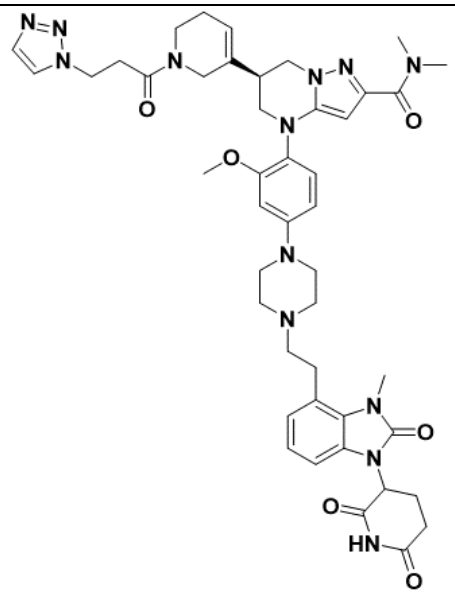
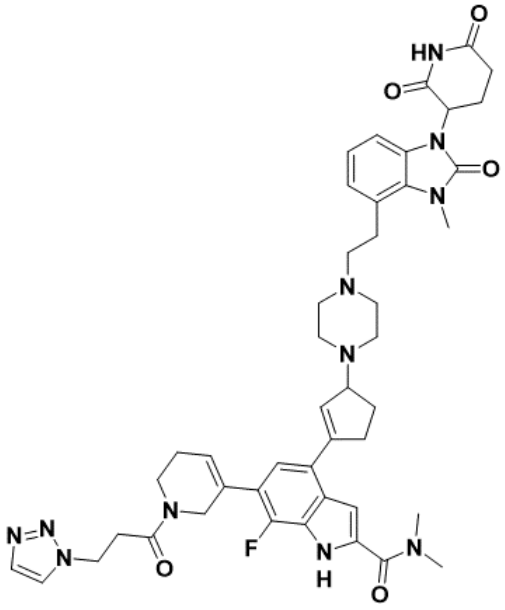
I-1327	
I-1328	

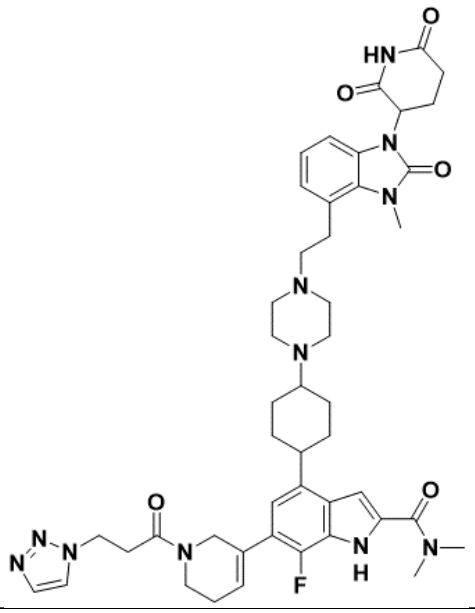
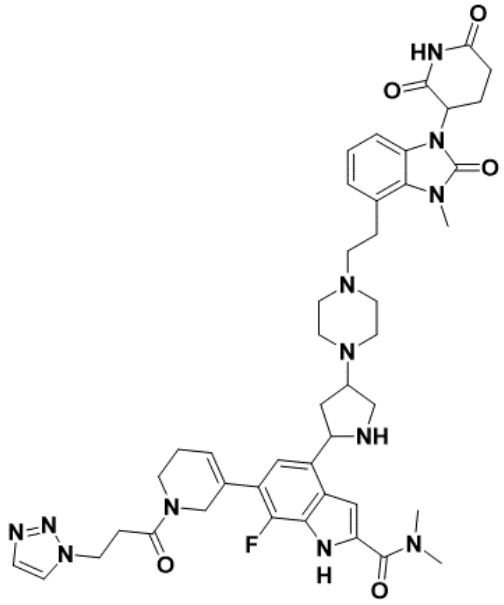
I-1329	
I-1330	

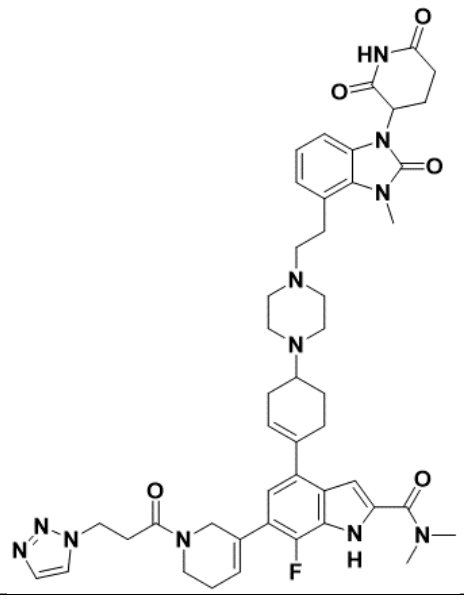
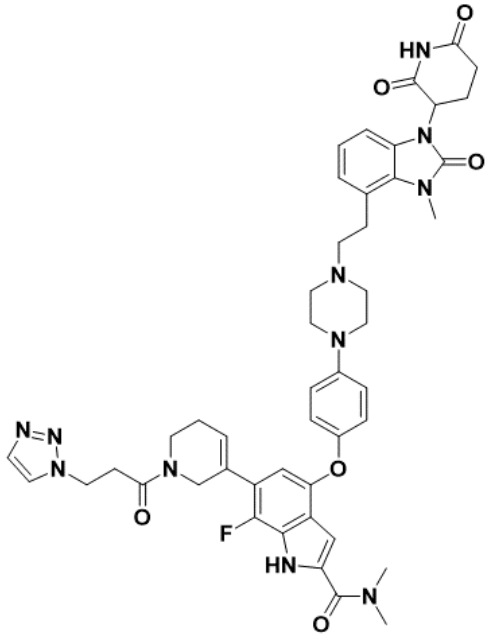
I-1331	
I-1335	

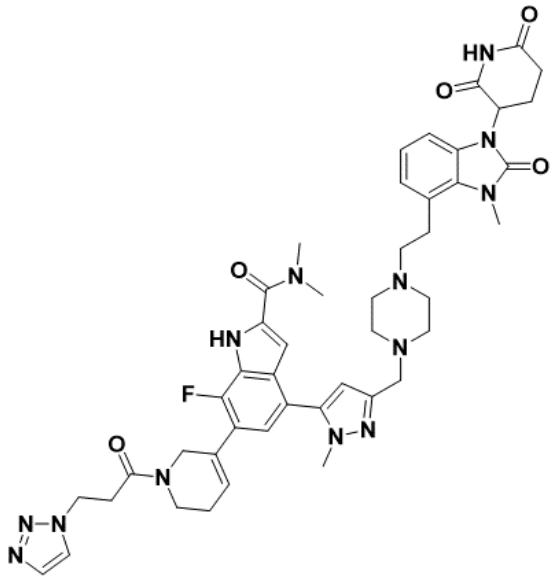
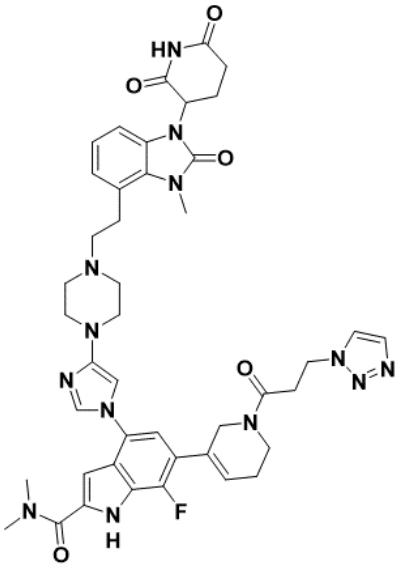
I-1337	
I-1339	

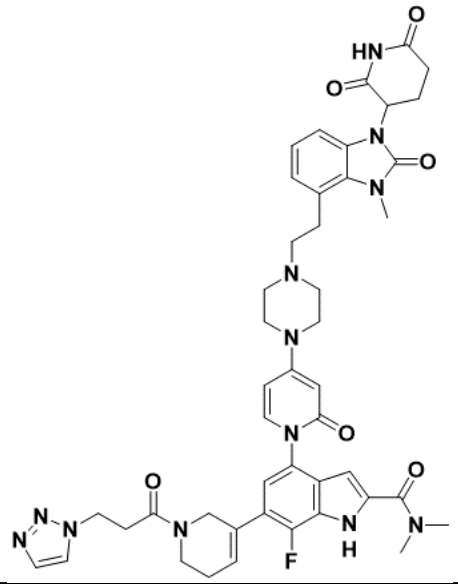
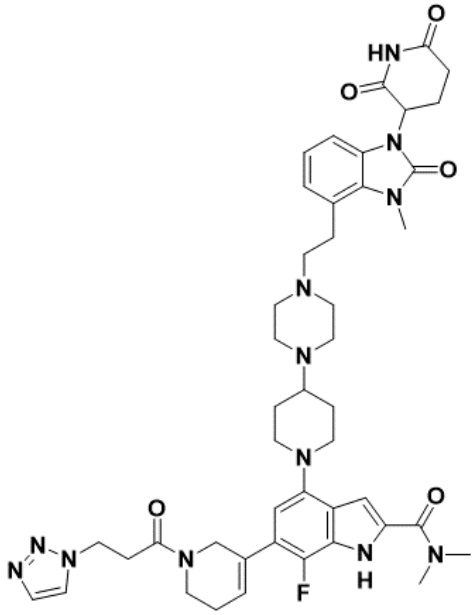
I-1341	
I-1343	

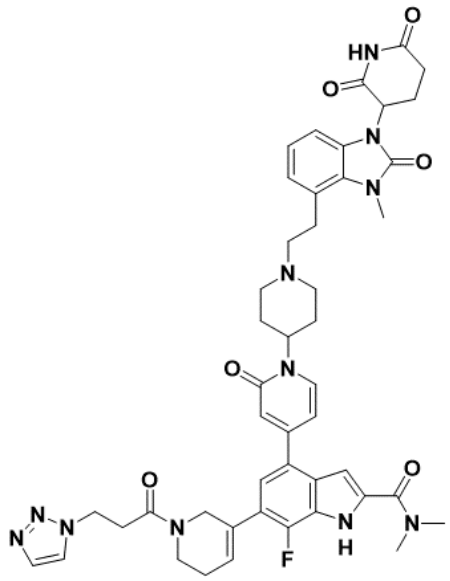
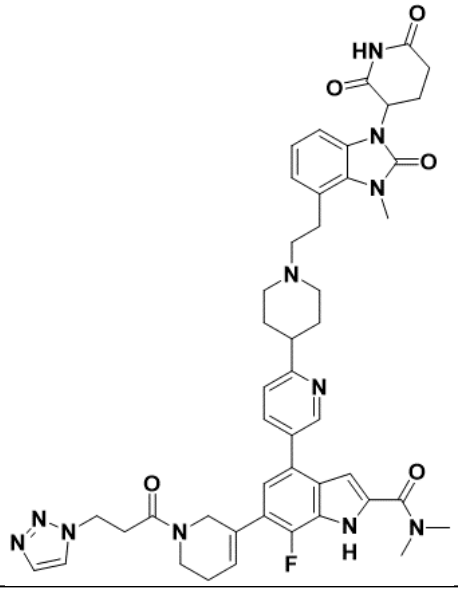
I-1344	
I-1345	

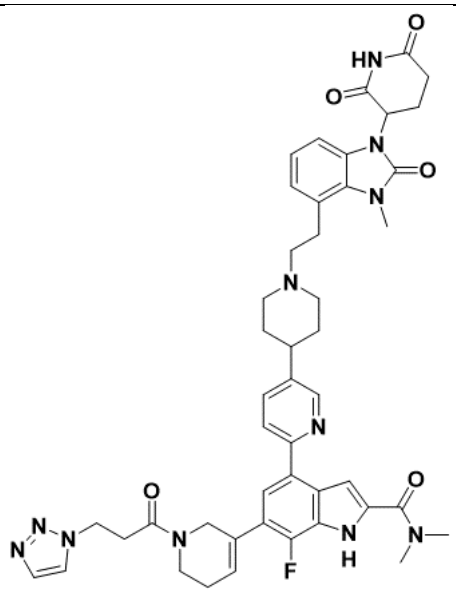
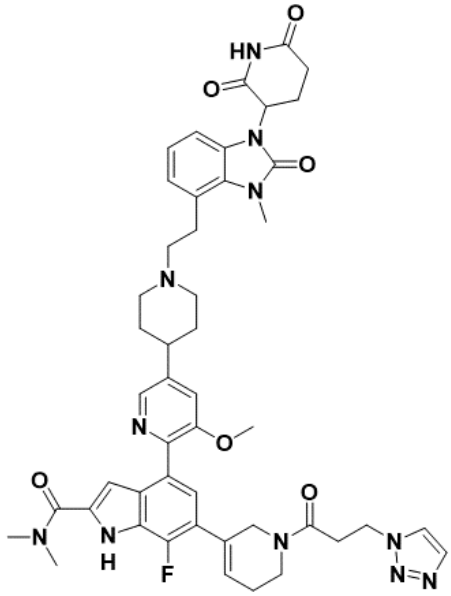
I-1346	
I-1347	

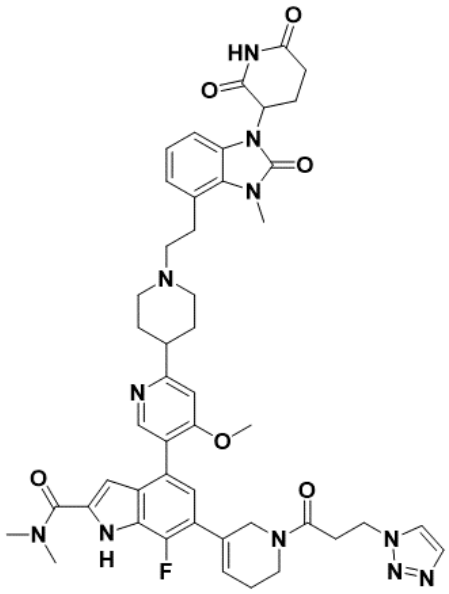
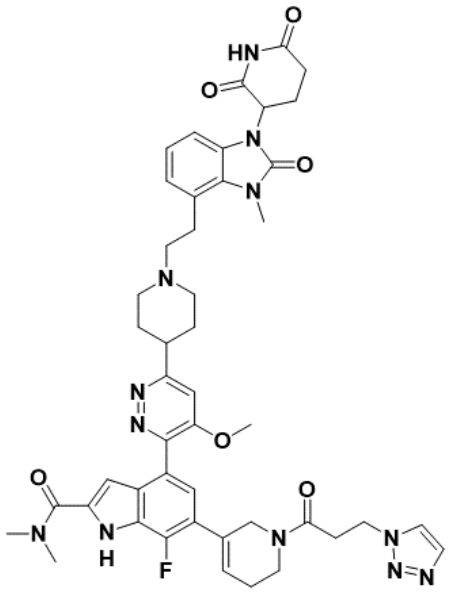
I-1348	
I-1349	

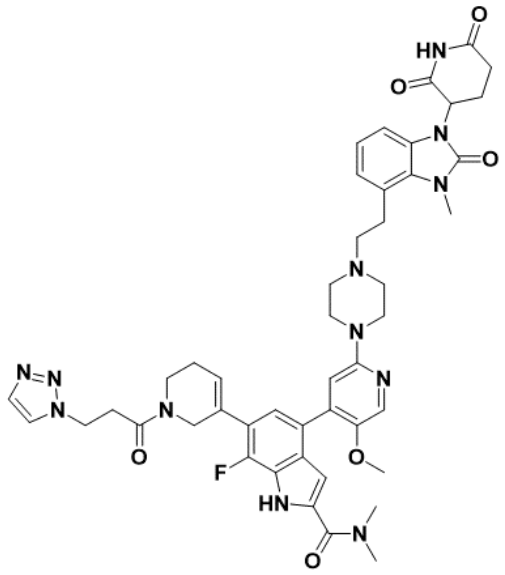
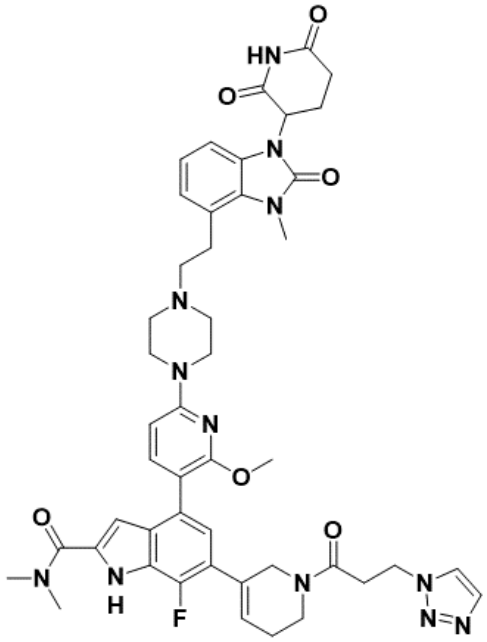
I-1350	
I-1351	

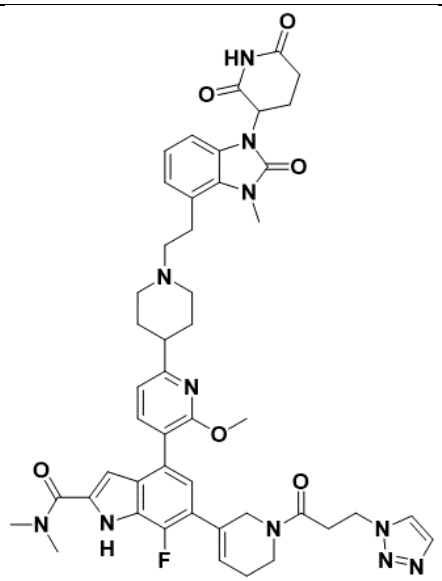
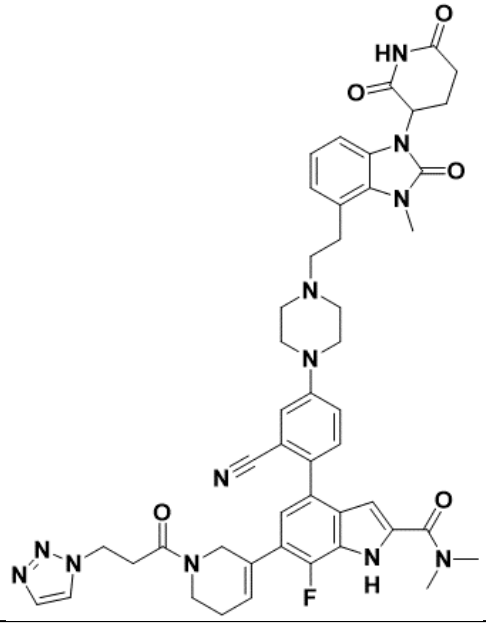
I-1352	
I-1353	

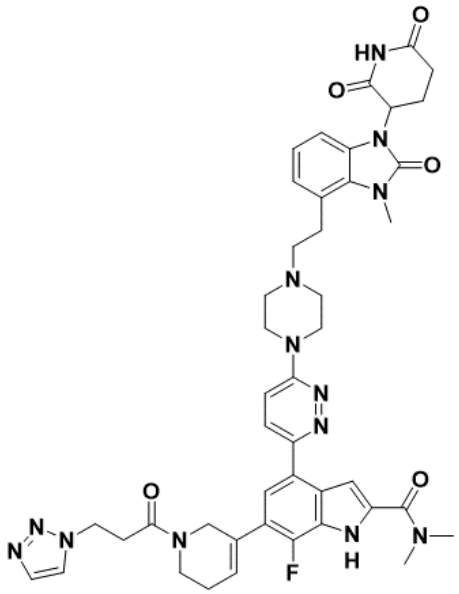
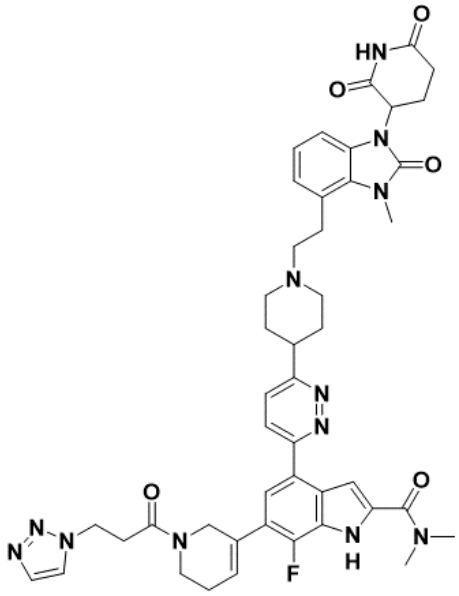
I-1354	
I-1355	

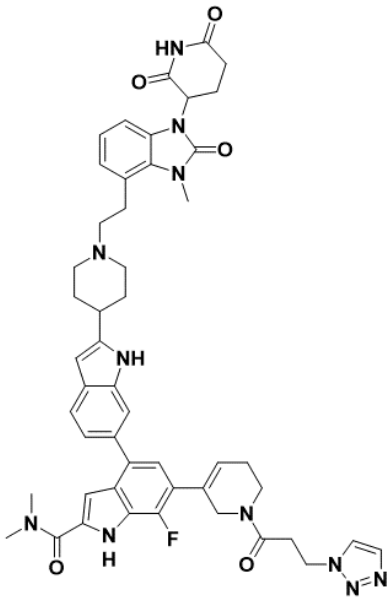
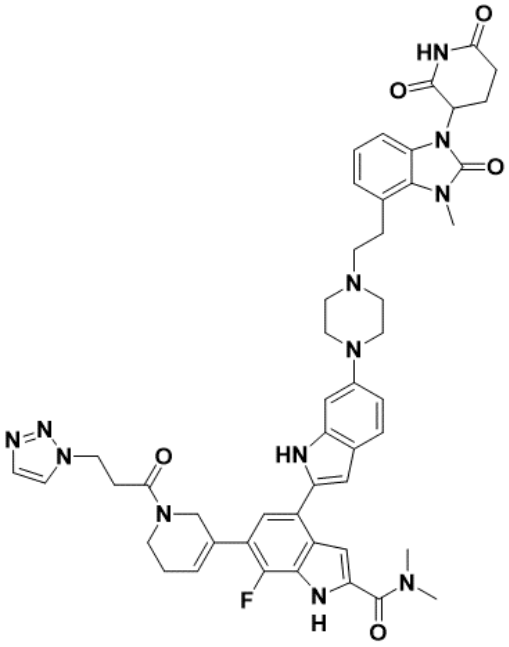
I-1356	
I-1357	

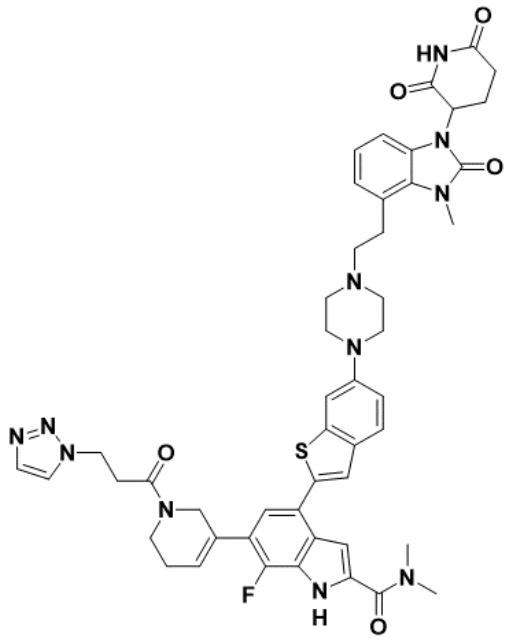
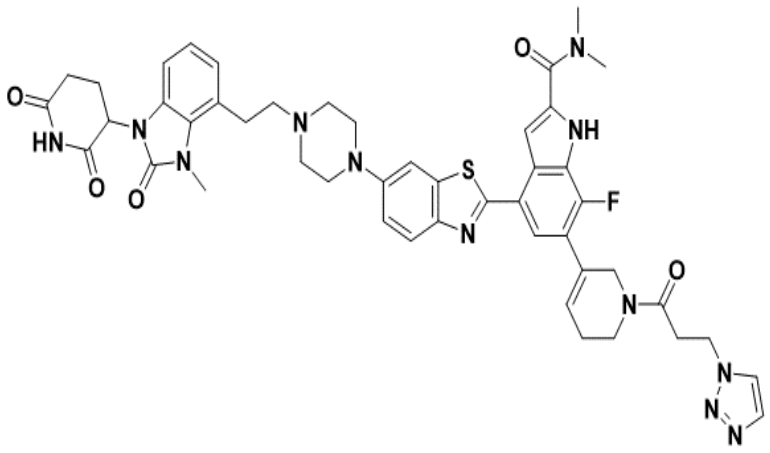
I-1358	
I-1359	

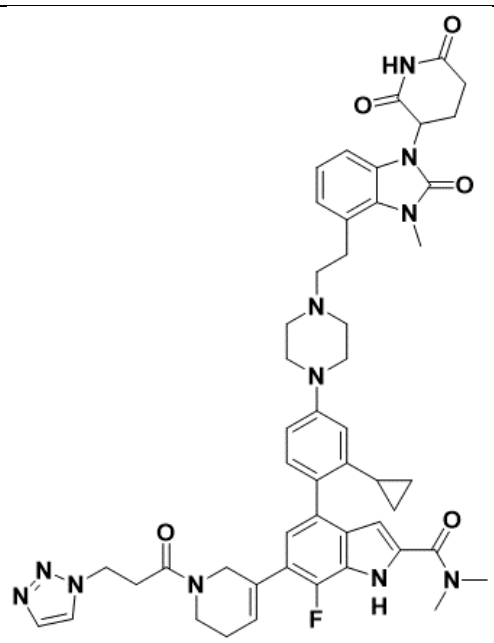
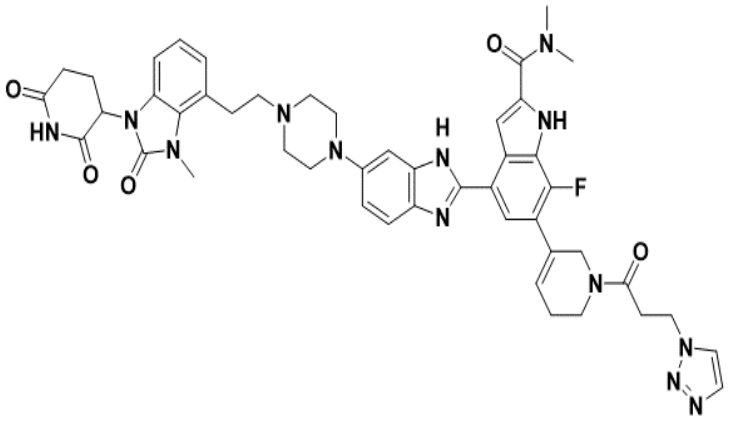
I-1360	
I-1361	

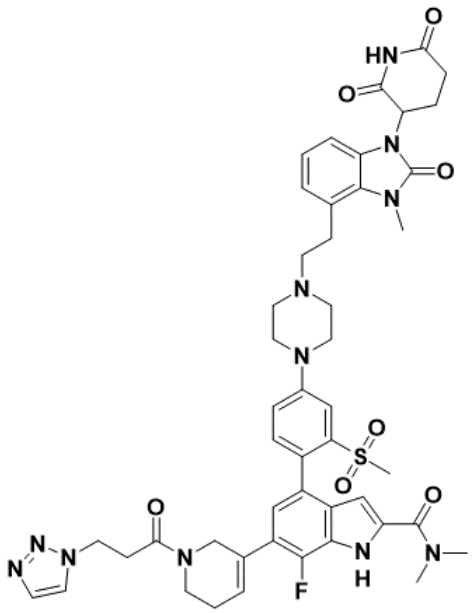
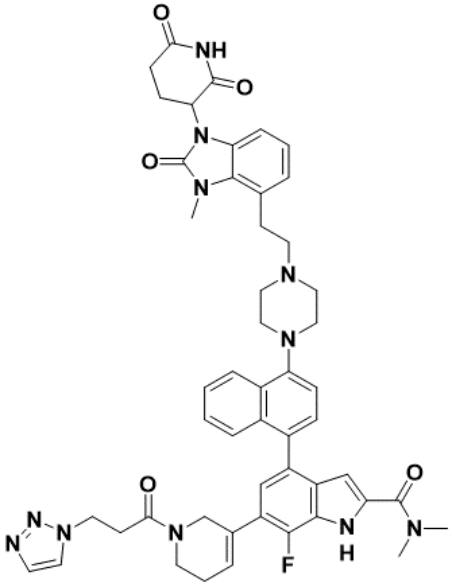
I-1362	
I-1363	

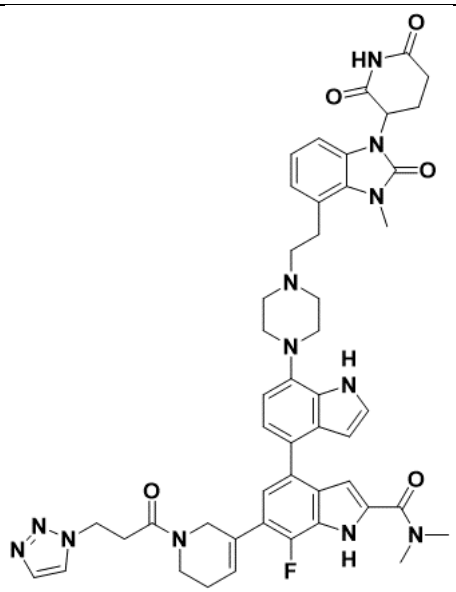
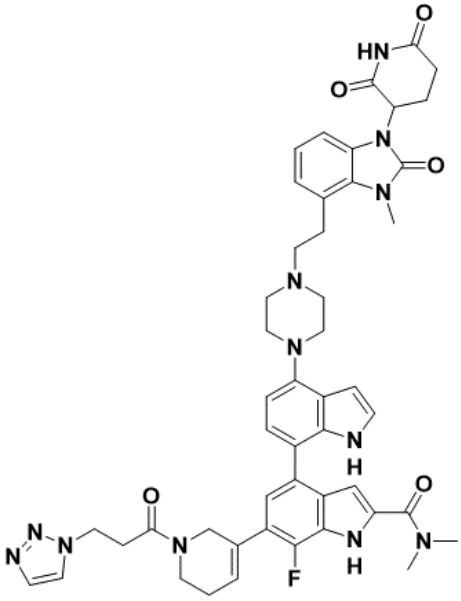
I-1364	
I-1365	

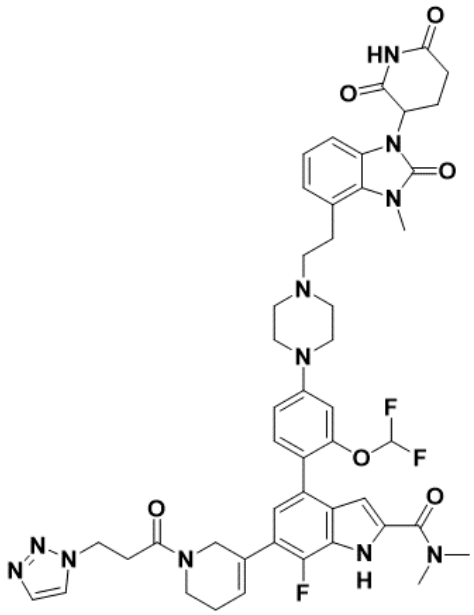
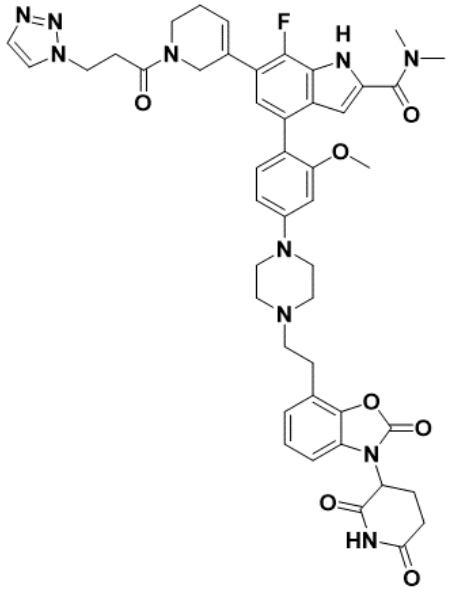
I-1366	
I-1367	

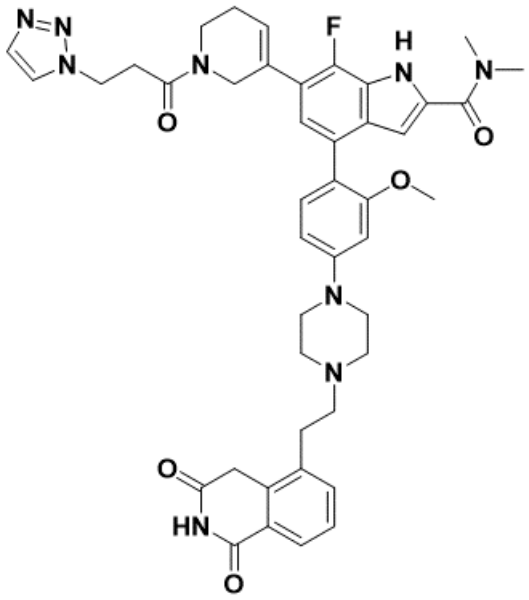
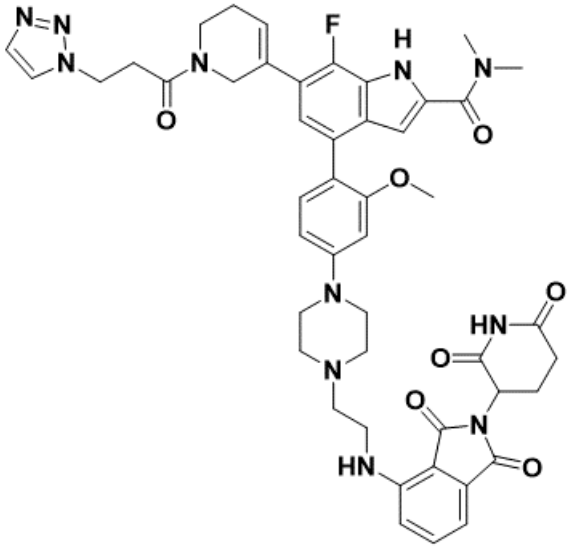
I-1368	
I-1369	

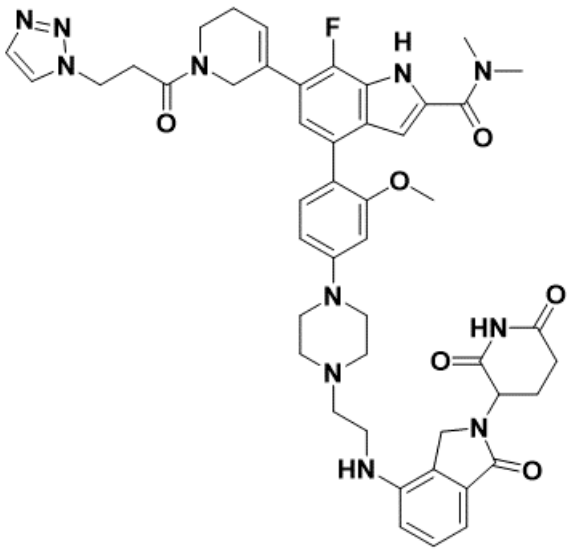
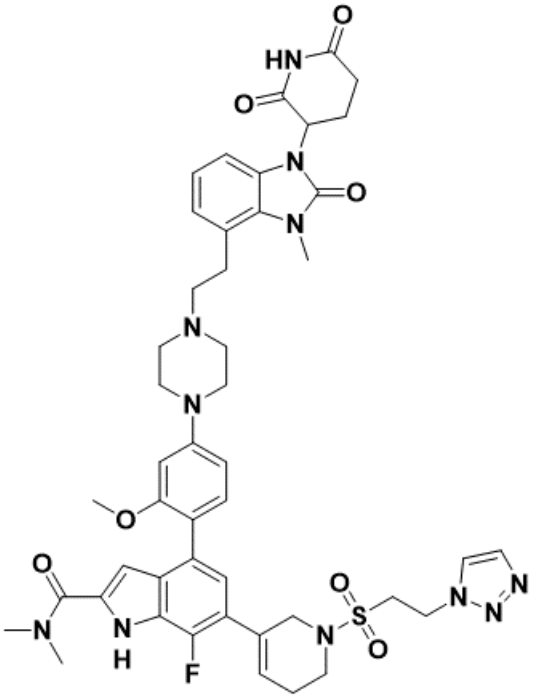
I-1370	
I-1371	

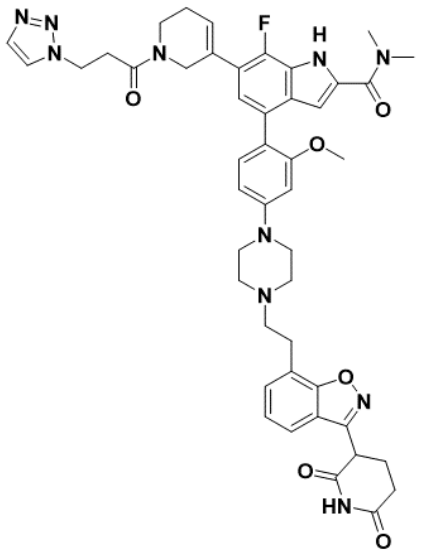
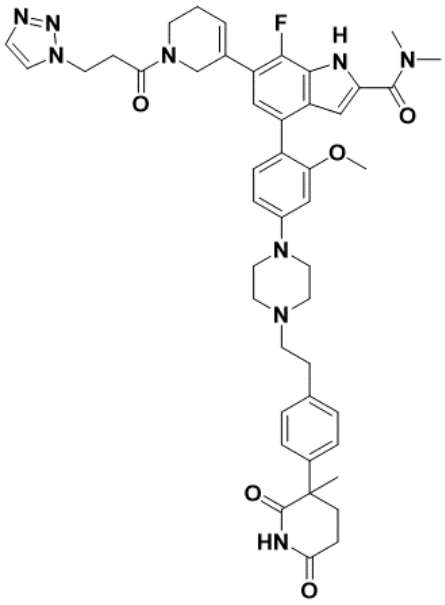
I-1372	
I-1373	

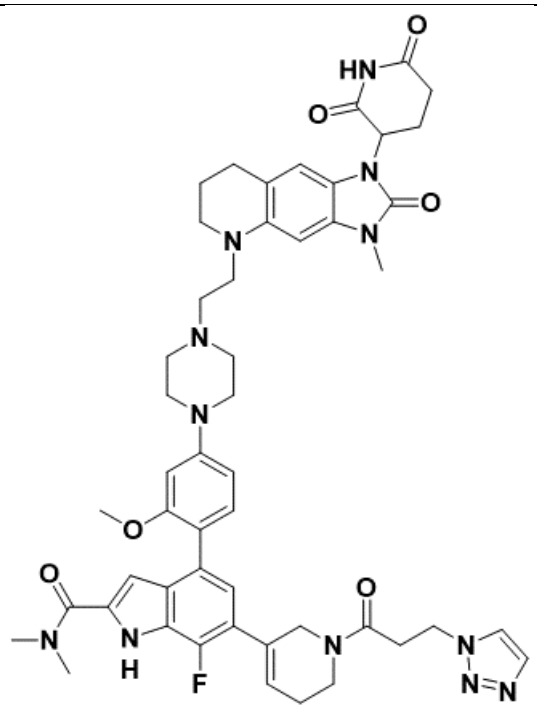
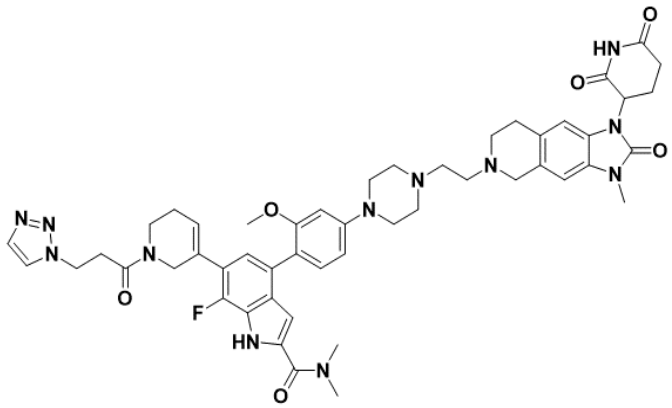
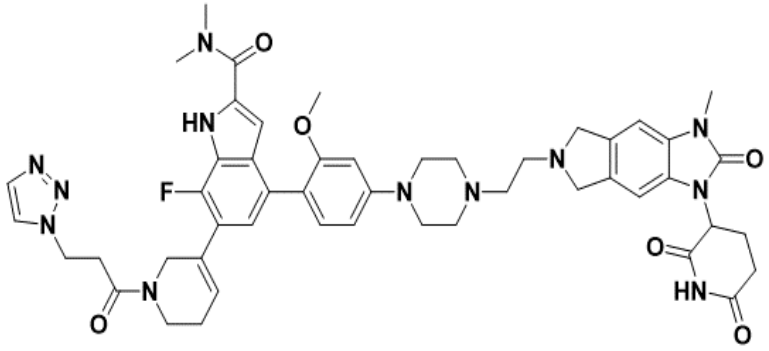
I-1374	
I-1375	

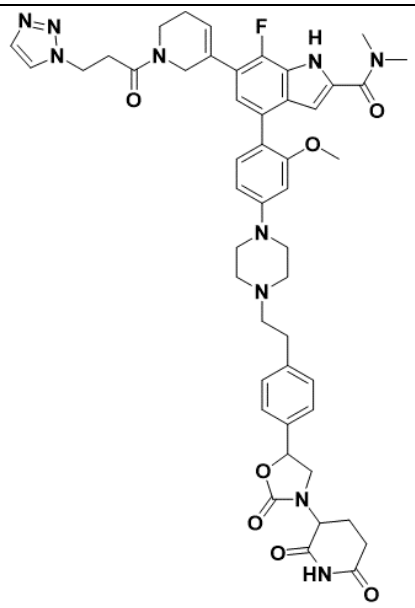
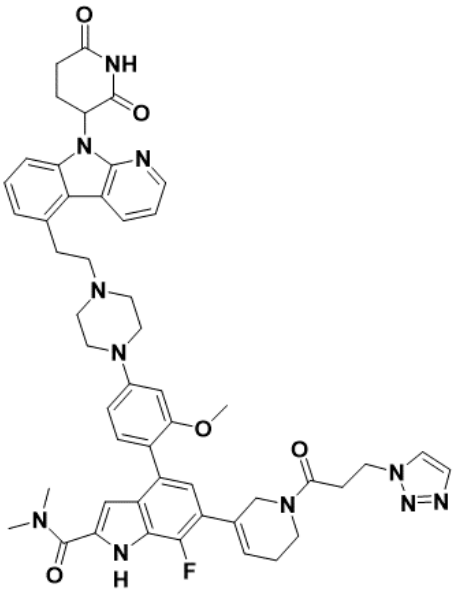
I-1376	
I-1377	

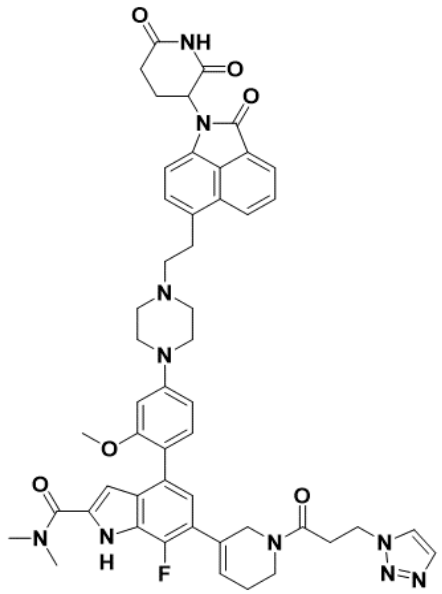
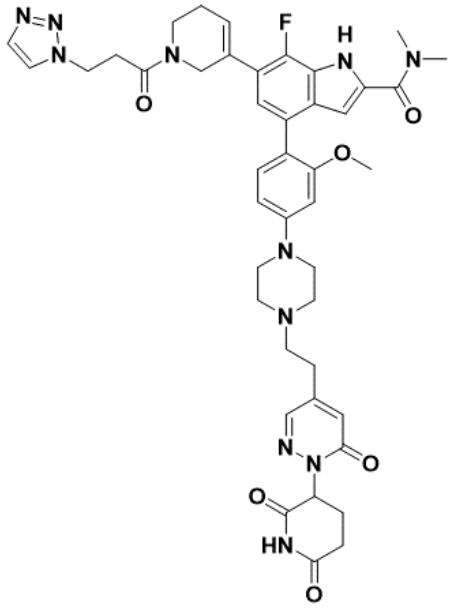
I-1378	
I-1379	

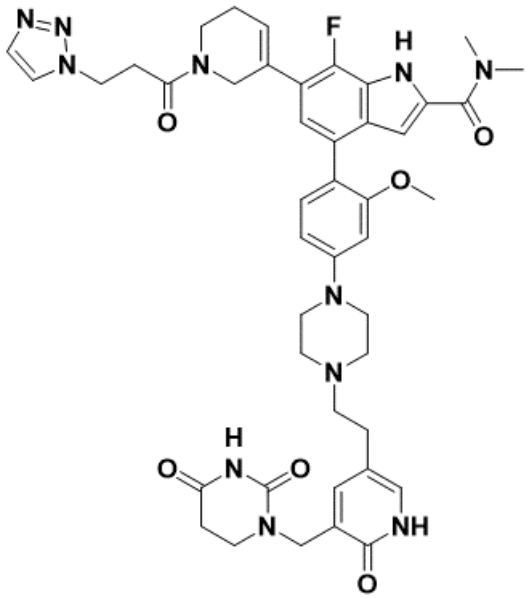
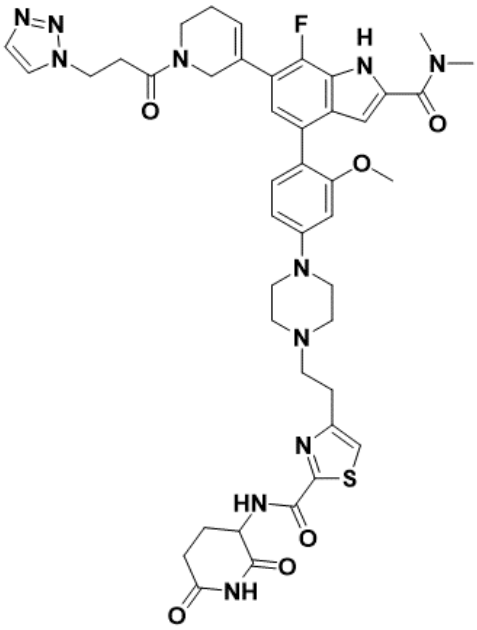
I-1380	
I-1381	

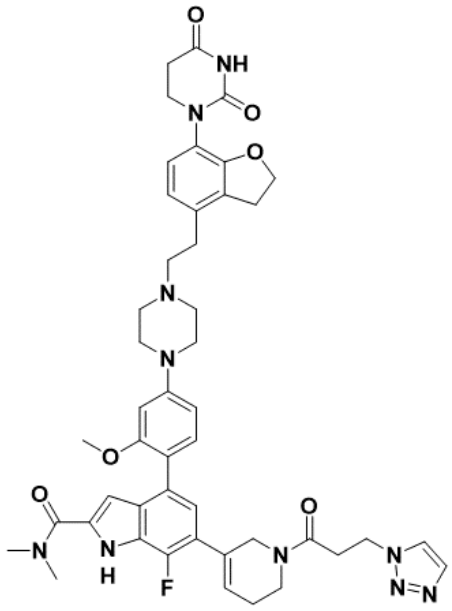
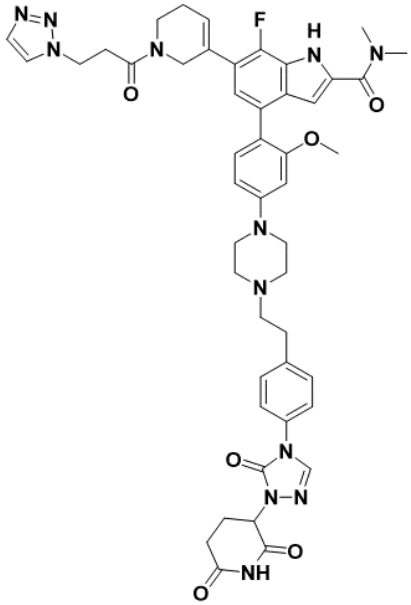
I-1382	
I-1383	

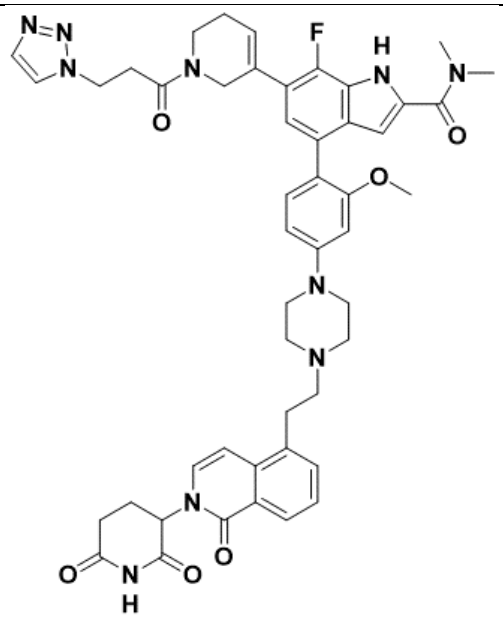
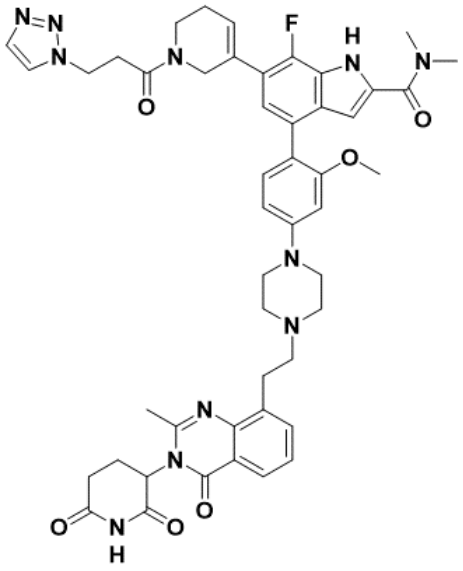
I-1384	
I-1385	
I-1386	

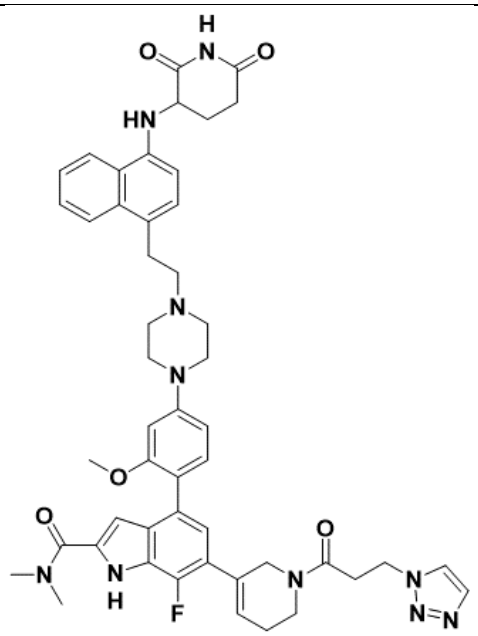
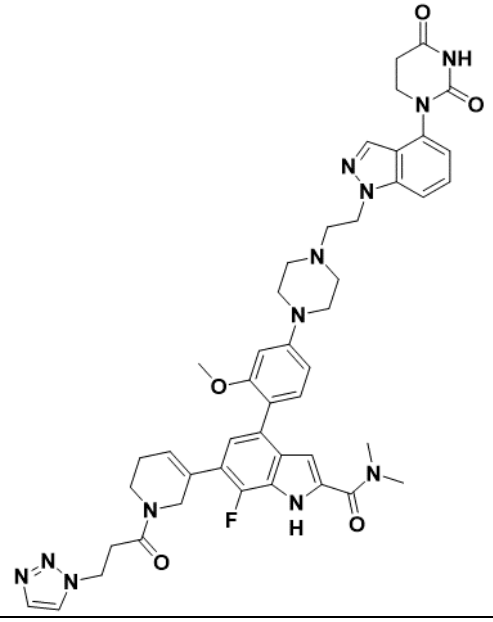
I-1387	
I-1388	

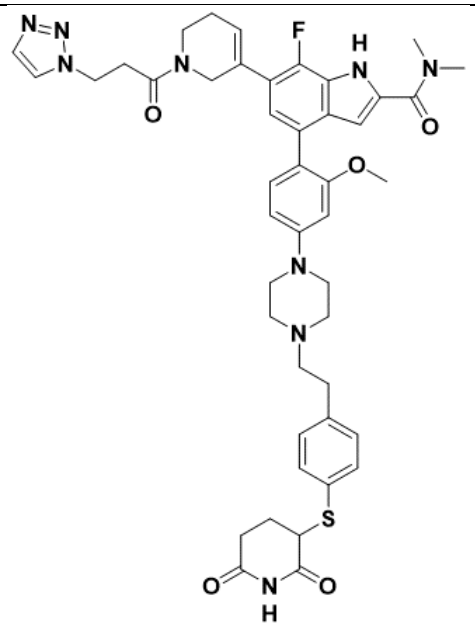
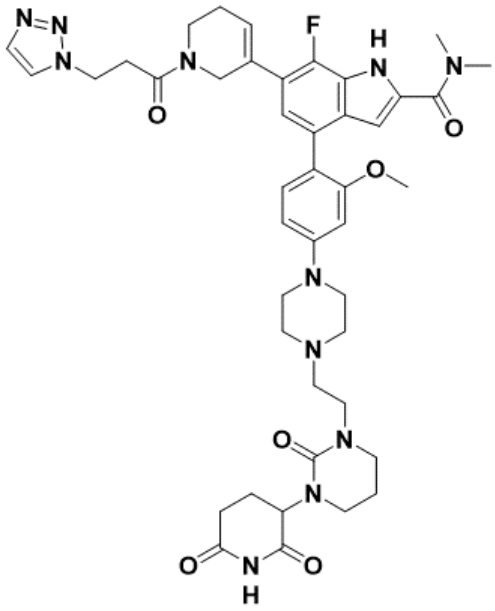
I-1389	
I-1390	

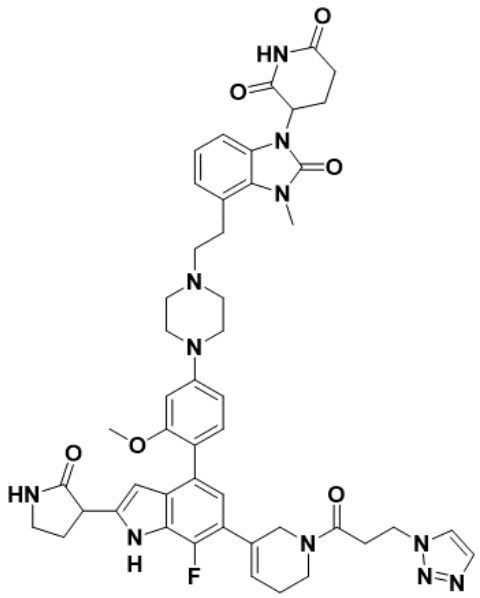
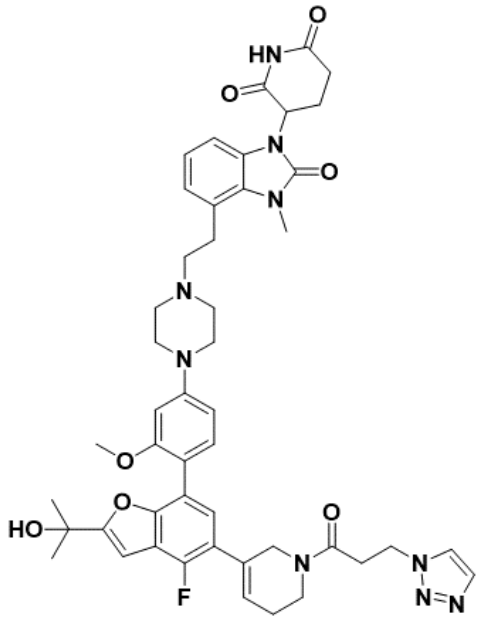
I-1391	
I-1392	

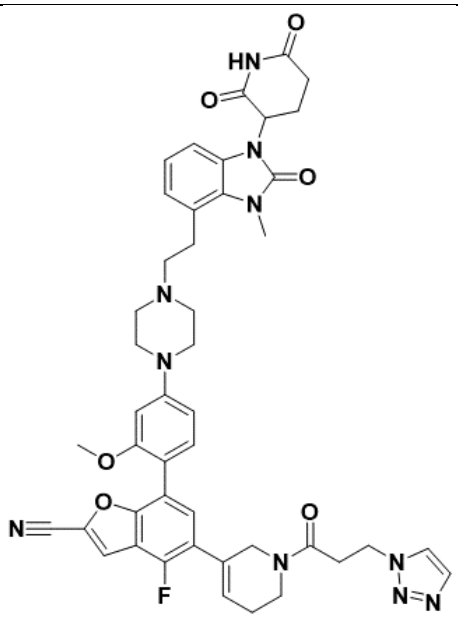
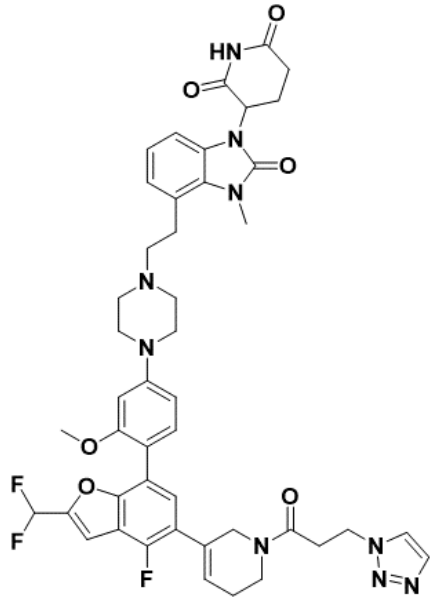
I-1393	
I-1394	

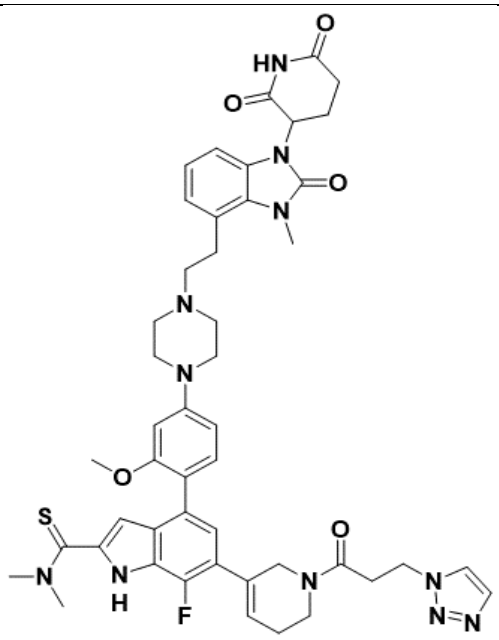
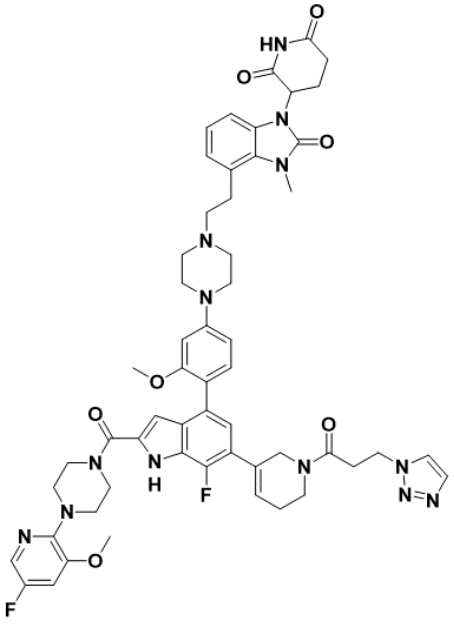
I-1395	
I-1396	

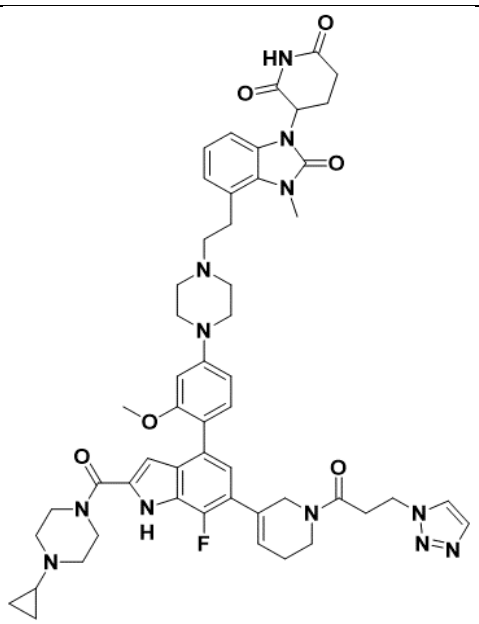
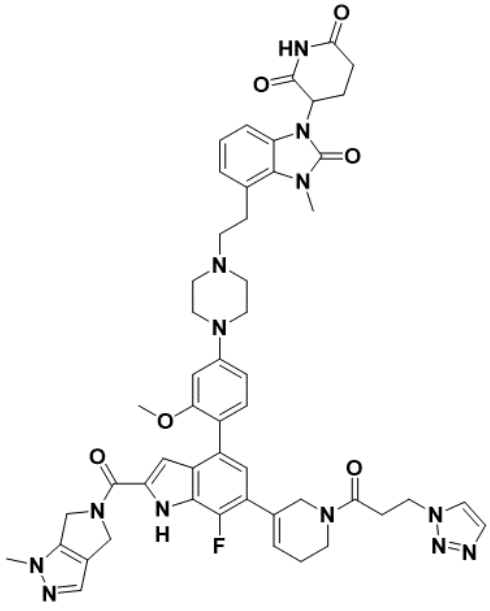
I-1397	
I-1398	

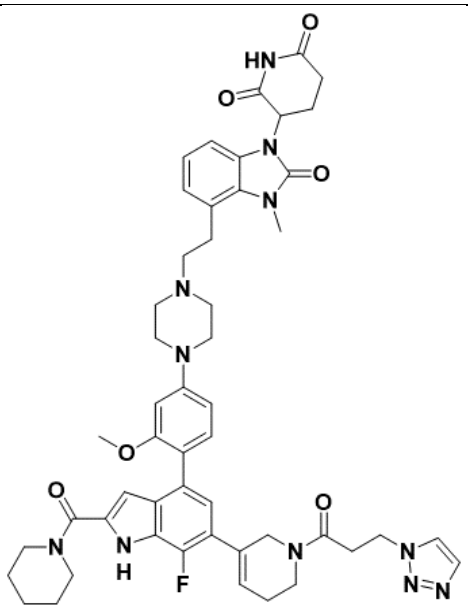
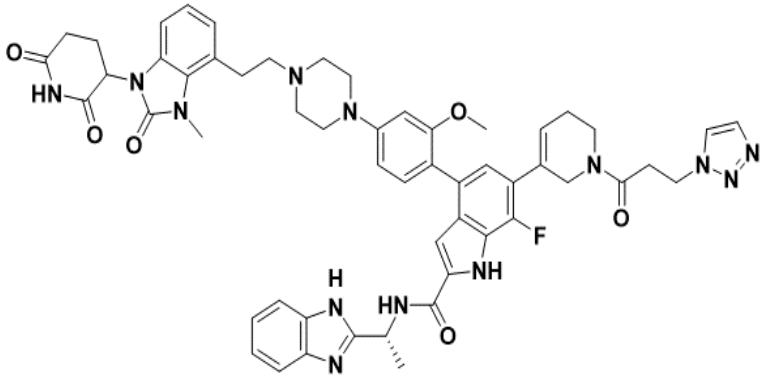
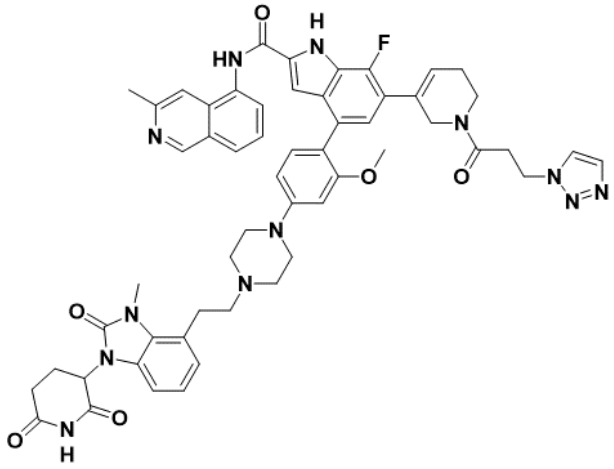
I-1399	
I-1400	

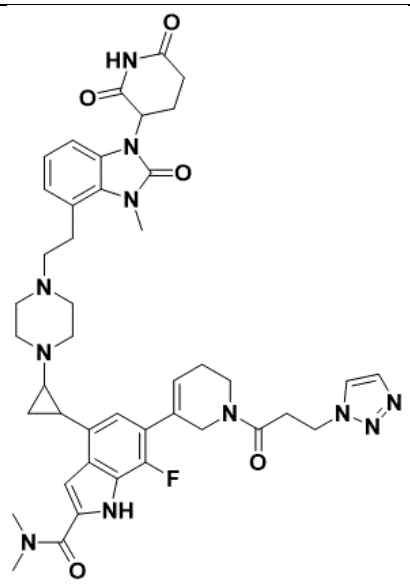
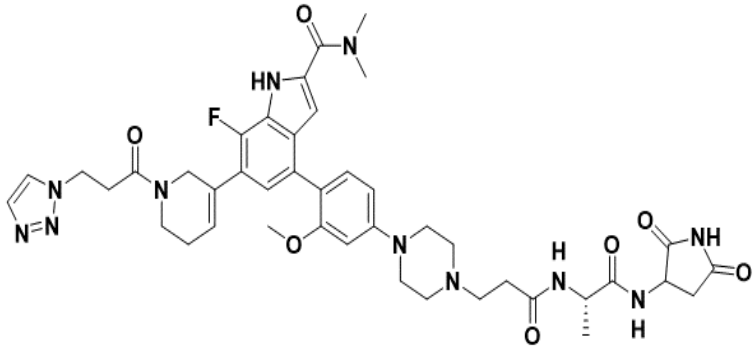
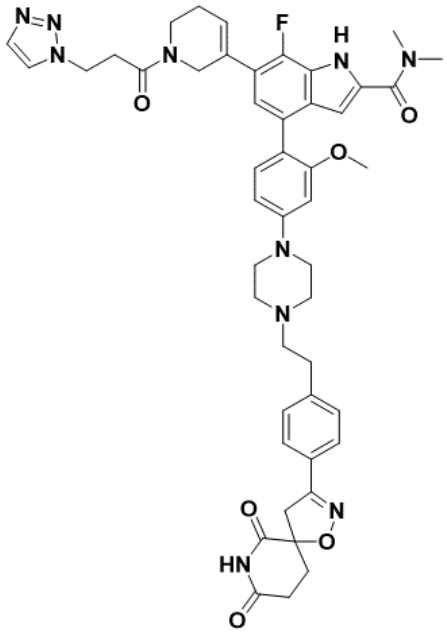
I-1402	
I-1403	

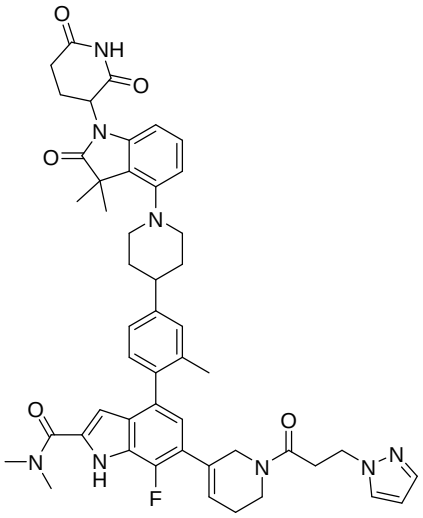
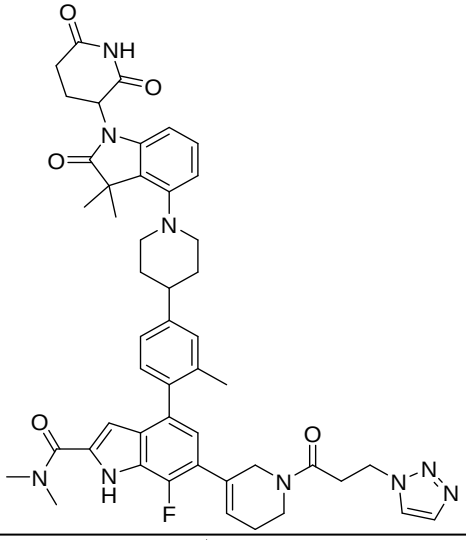
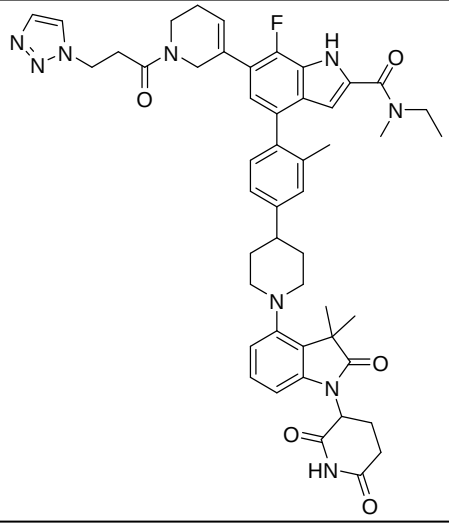
I-1404	
I-1405	

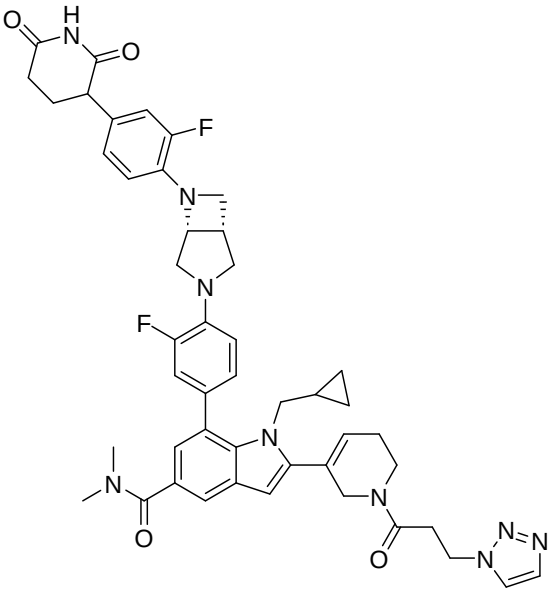
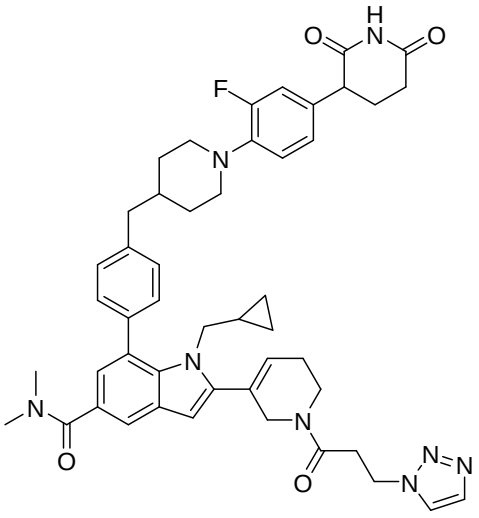
I-1406	
I-1407	

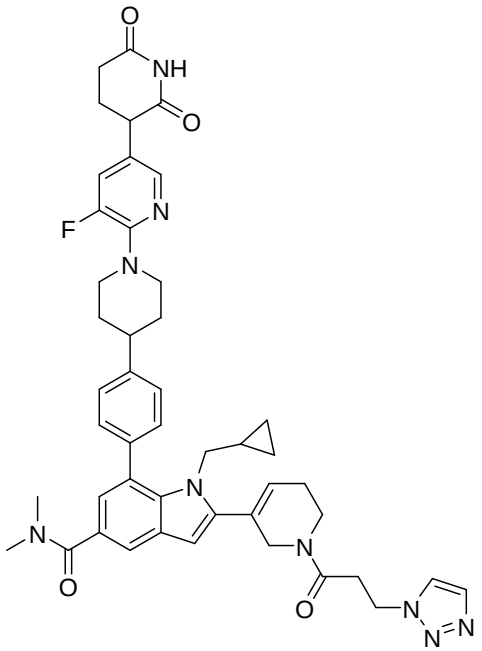
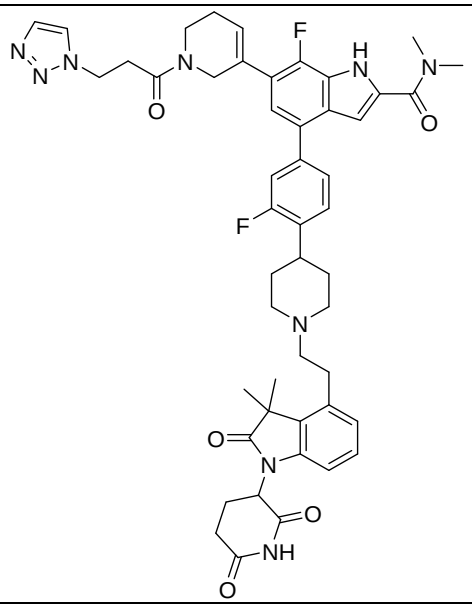
I-1408	
I-1409	

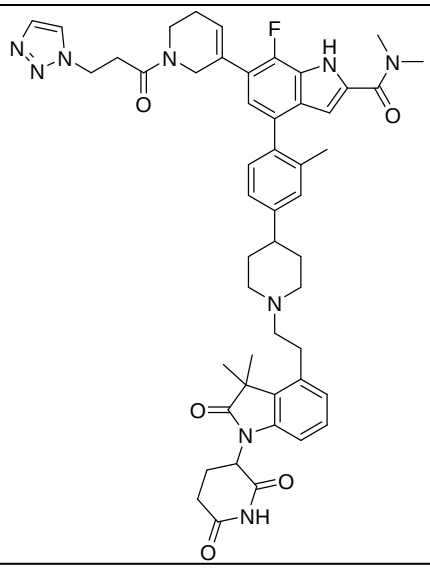
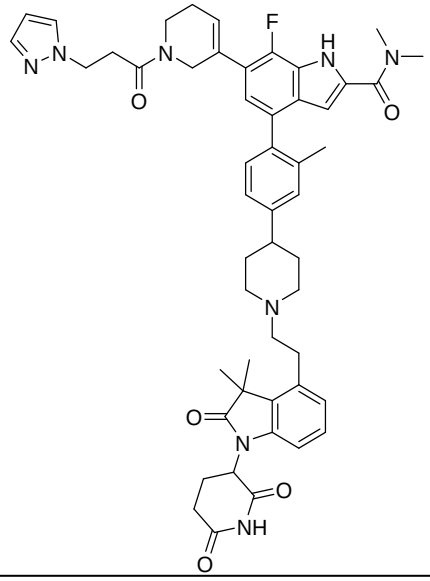
I-1410	
I-1411	
I-1412	

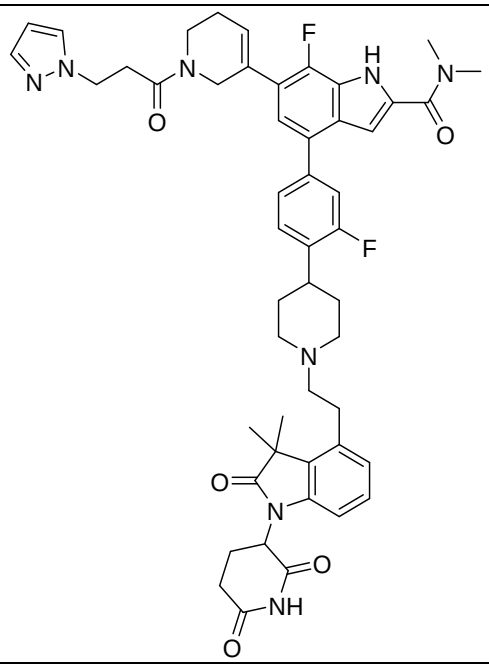
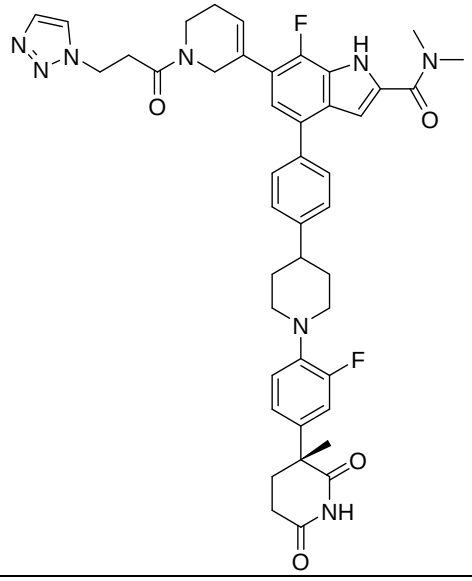
I-1413	
I-1414	
I-1415	

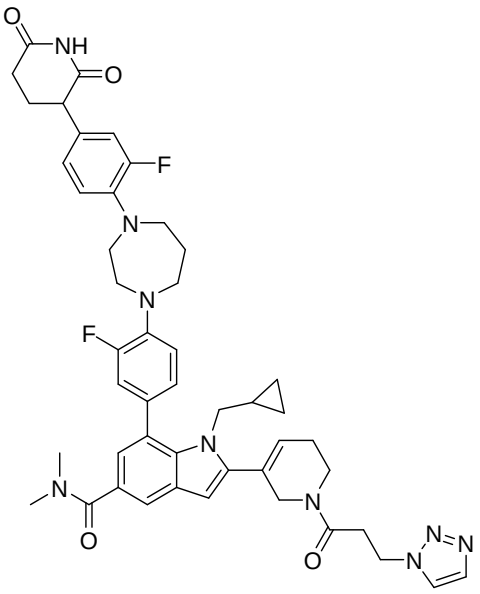
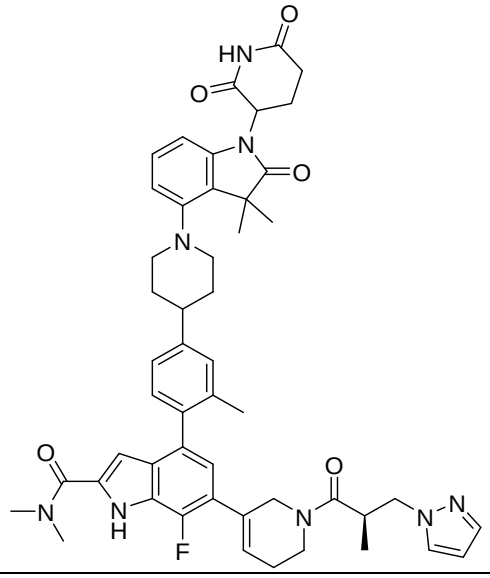
1416	
1417	
1418	

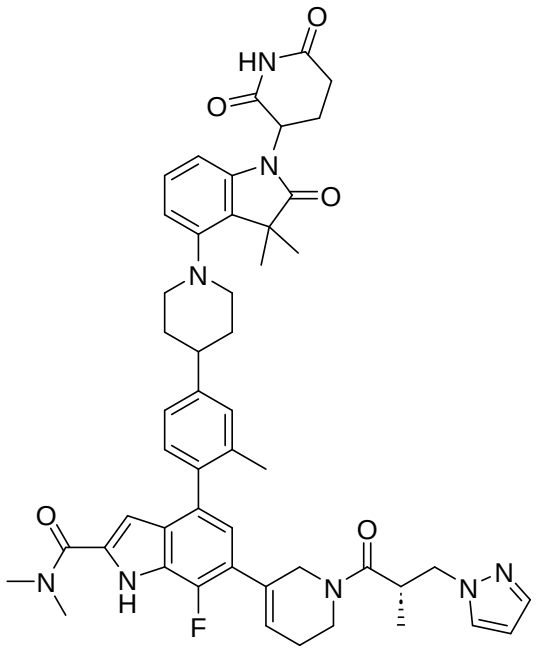
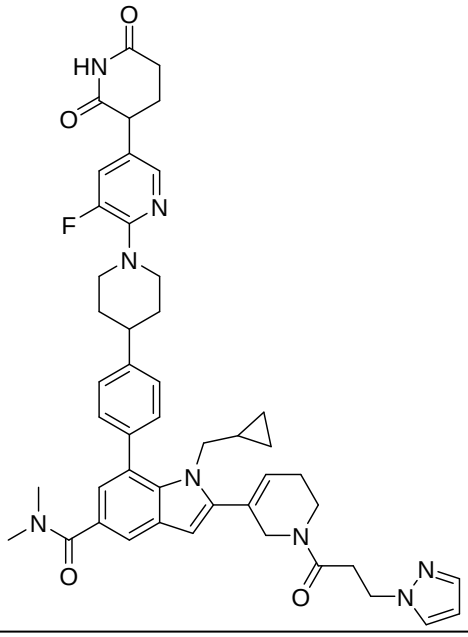
1419	
1420	

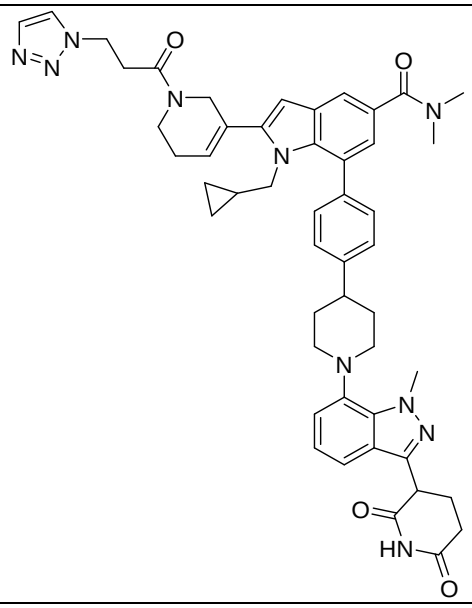
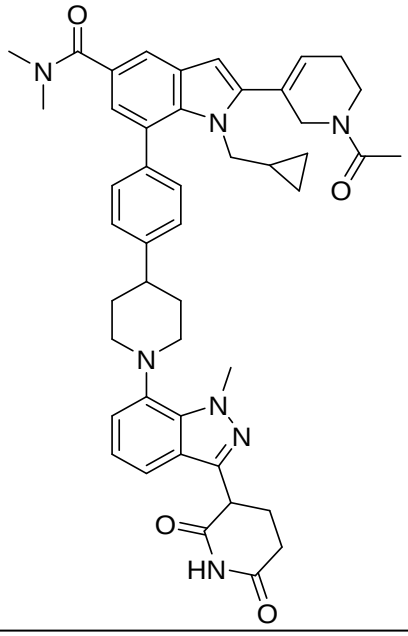
1421	
1422	

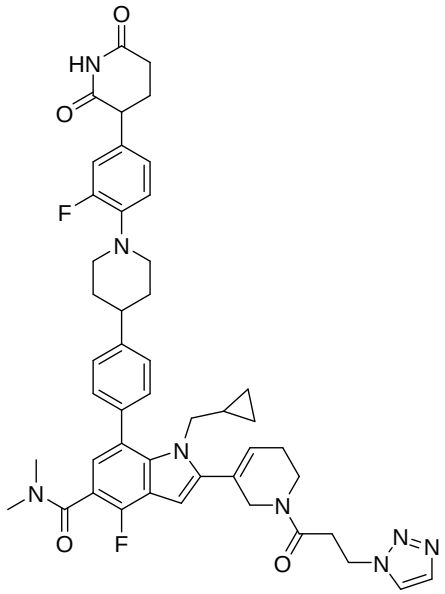
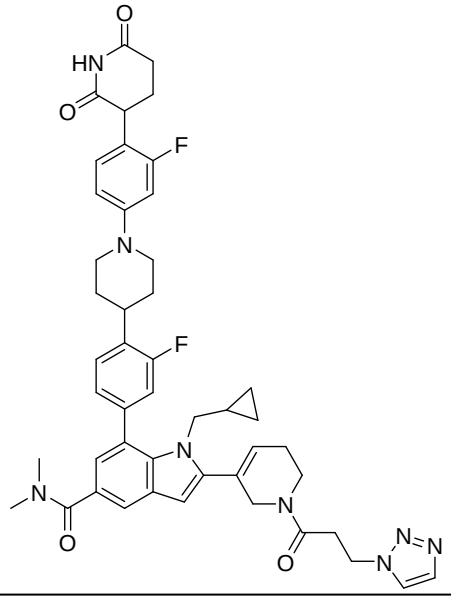
1423	
1424	

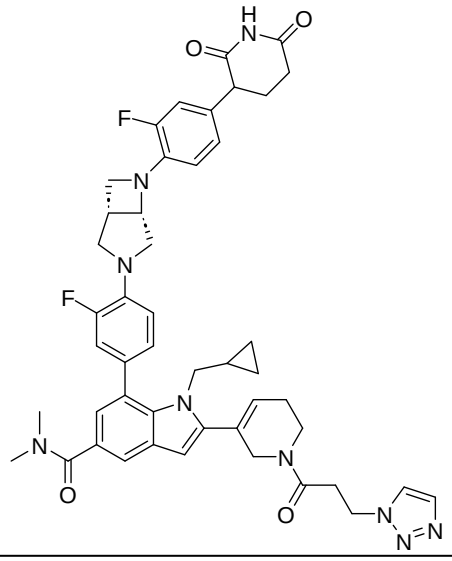
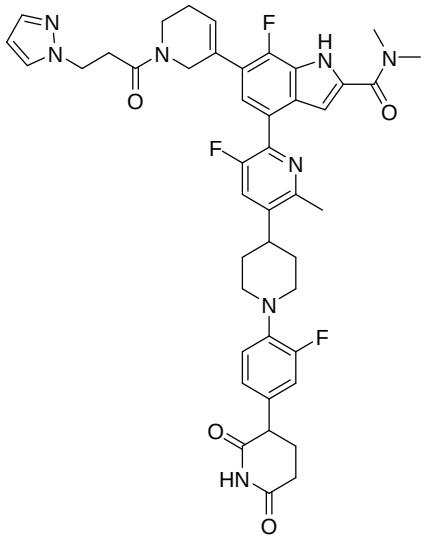
1425	
1426	

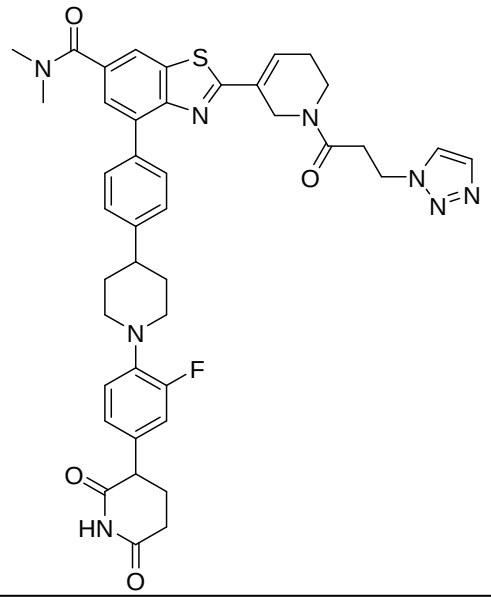
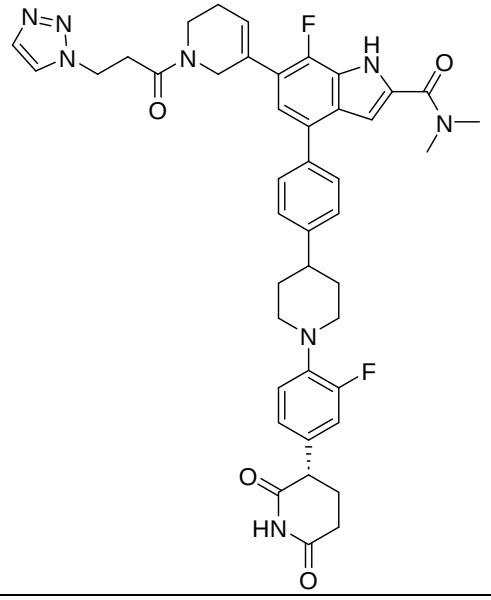
1427	
1428	

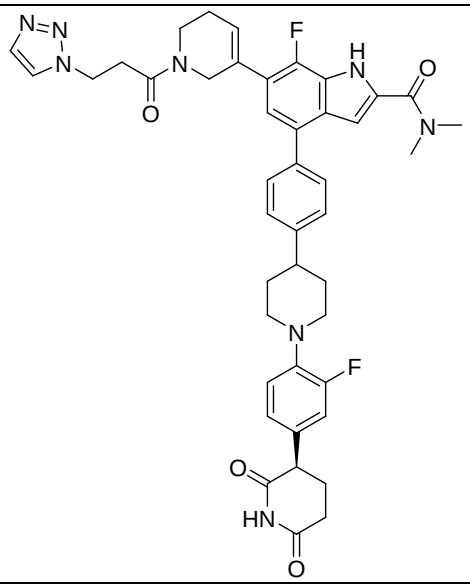
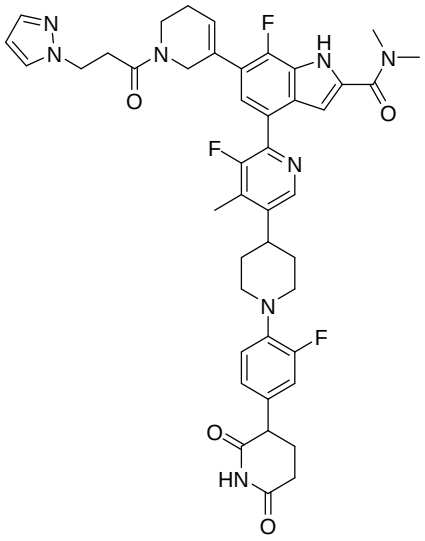
1429	
1430	

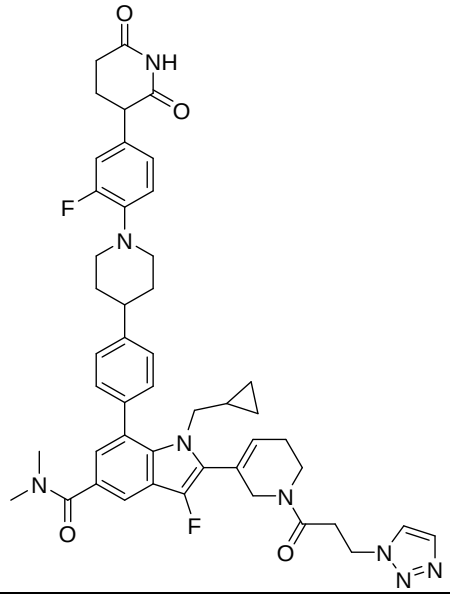
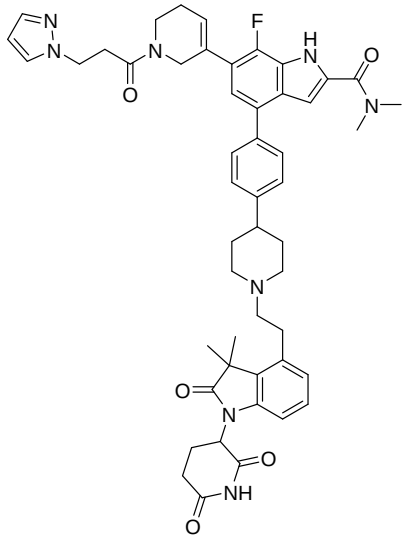
1431	
1432	

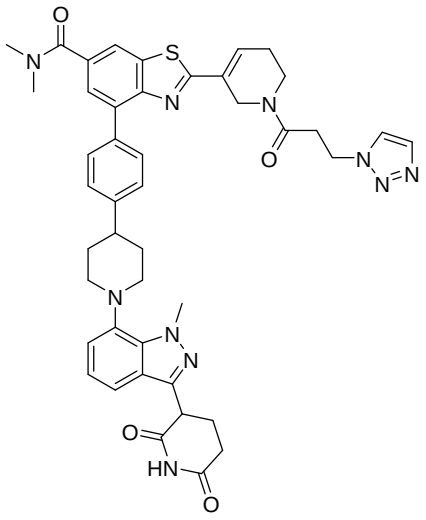
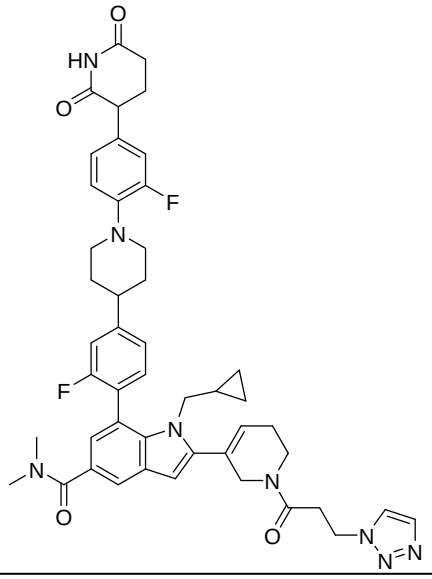
1433	
1434	

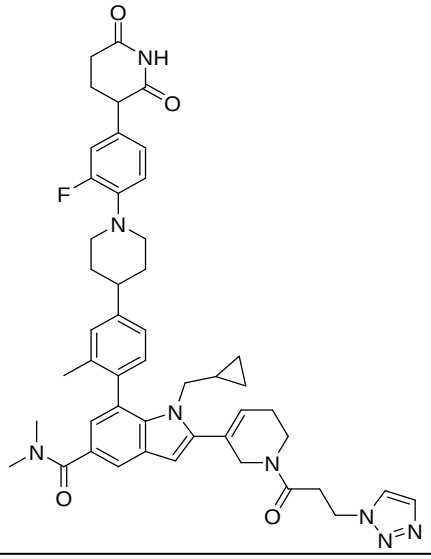
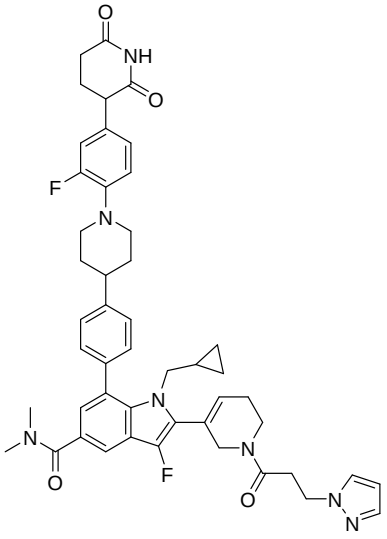
1435	
1436	

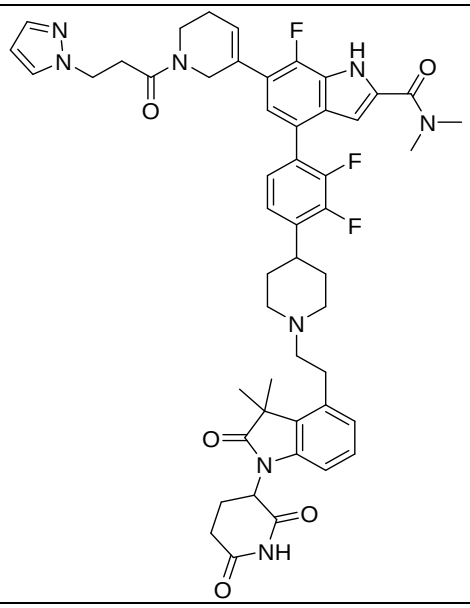
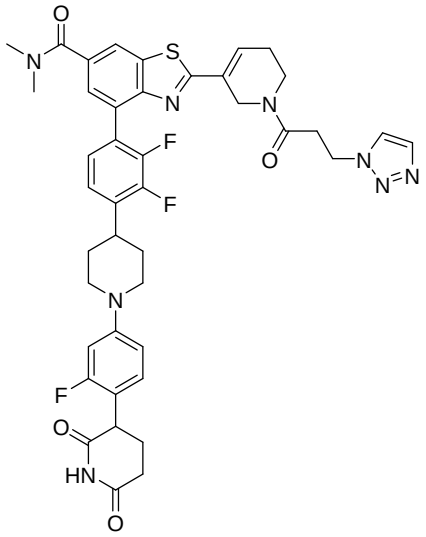
1437	
1438	

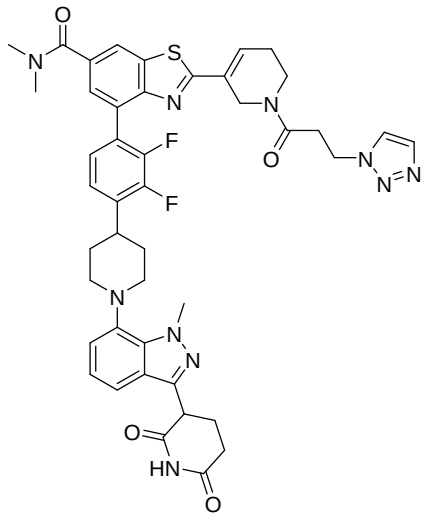
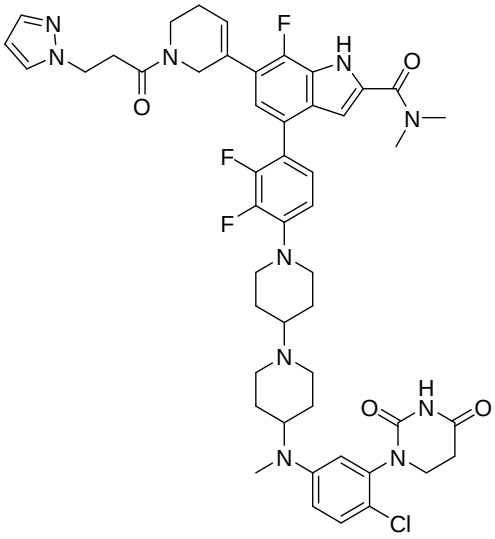
1439	
1440	

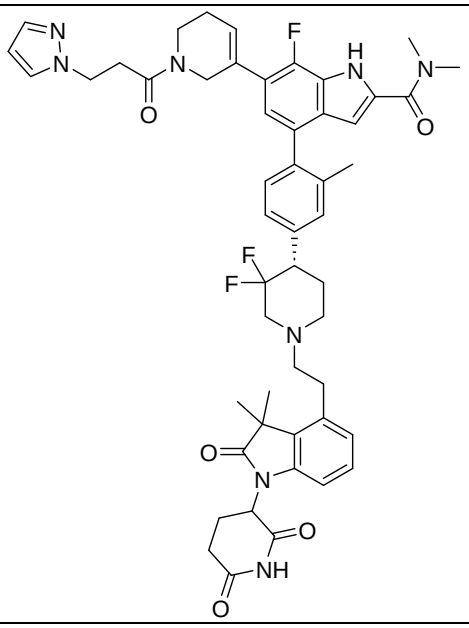
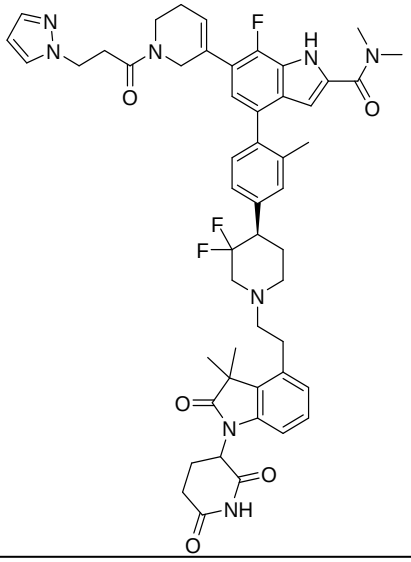
1441	
1442	

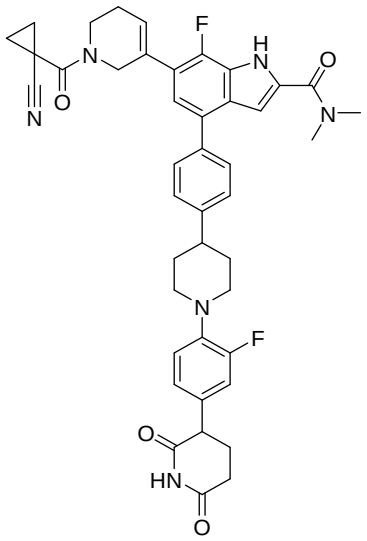
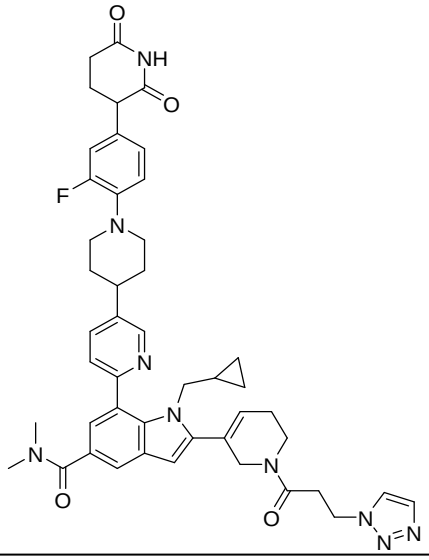
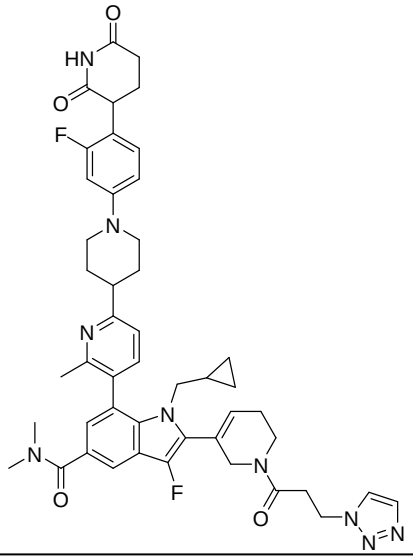
1443	
1444	

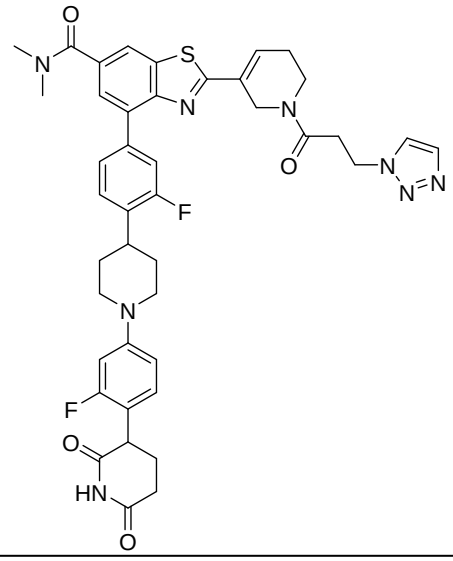
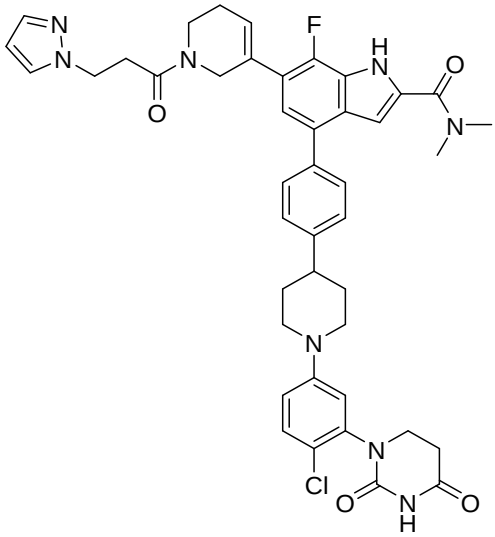
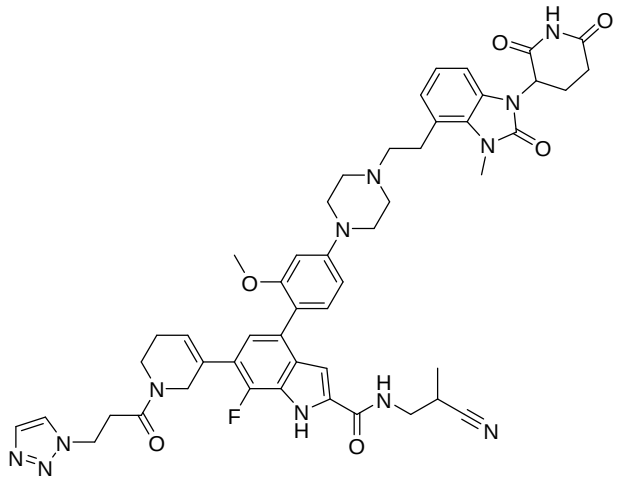
1445	
1446	

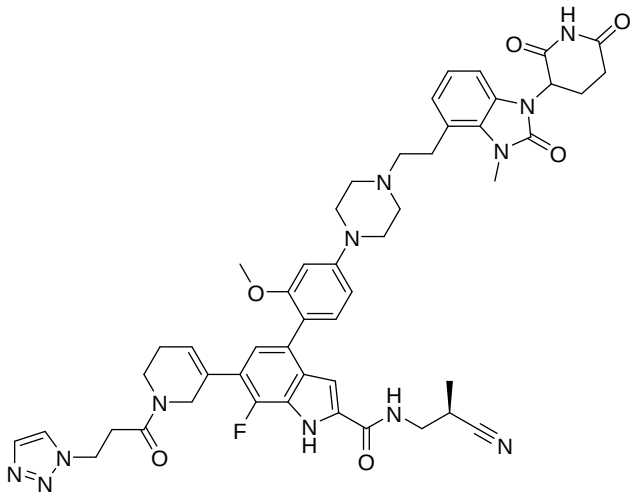
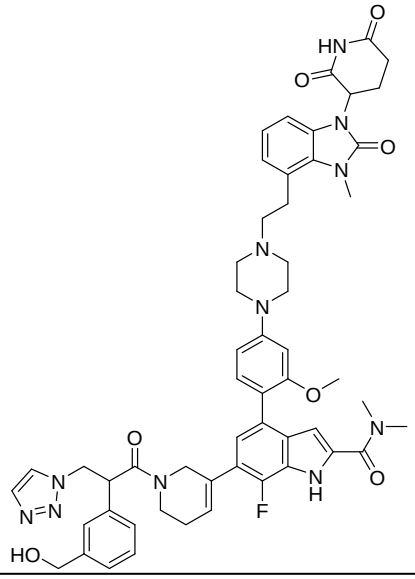
1447	
1448	

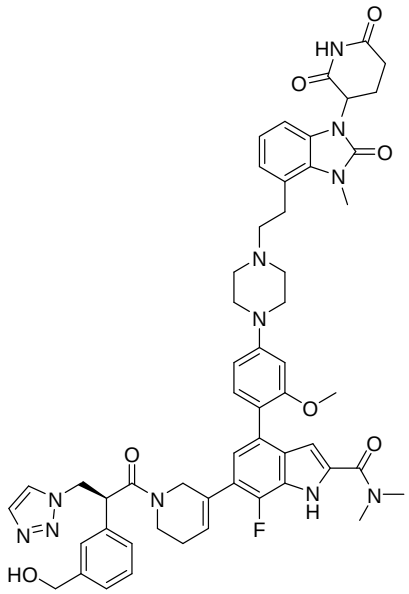
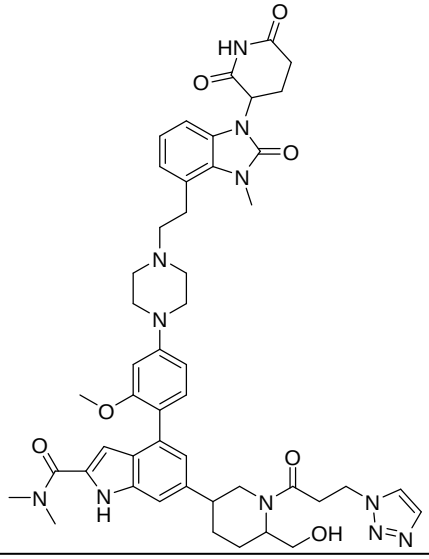
1449	
1450	

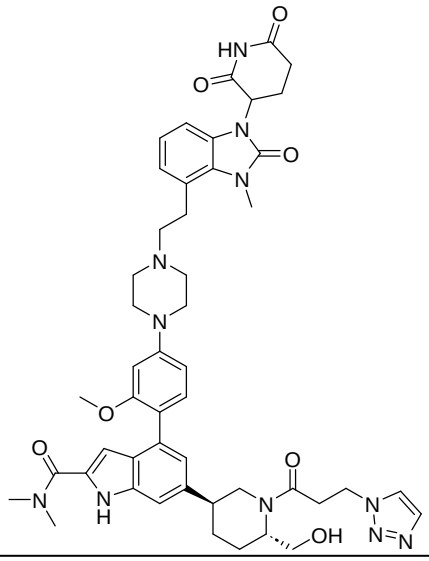
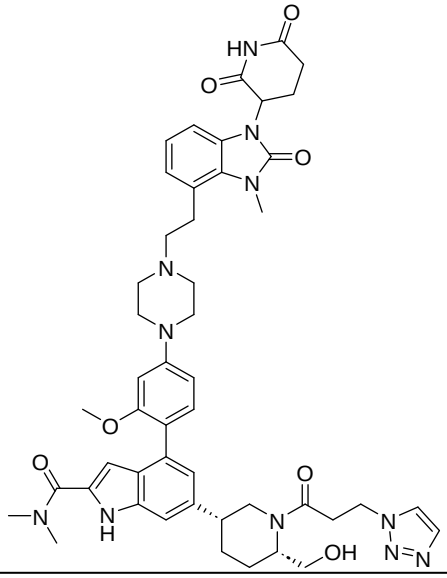
1451	
1452	

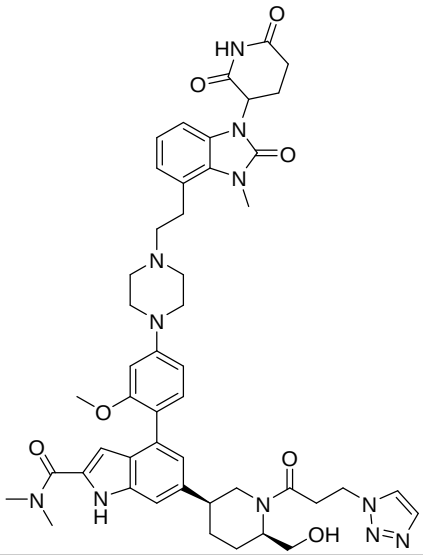
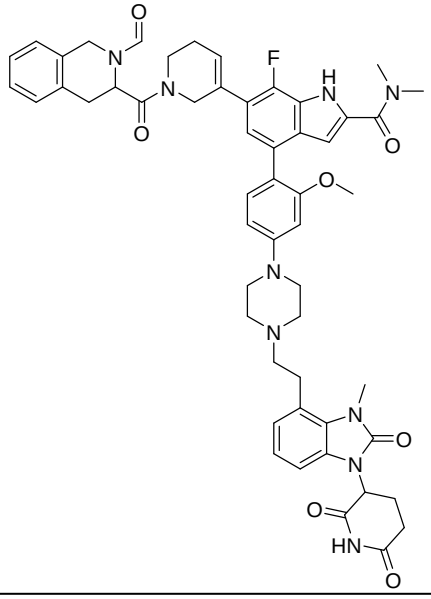
1453	
1454	
1455	

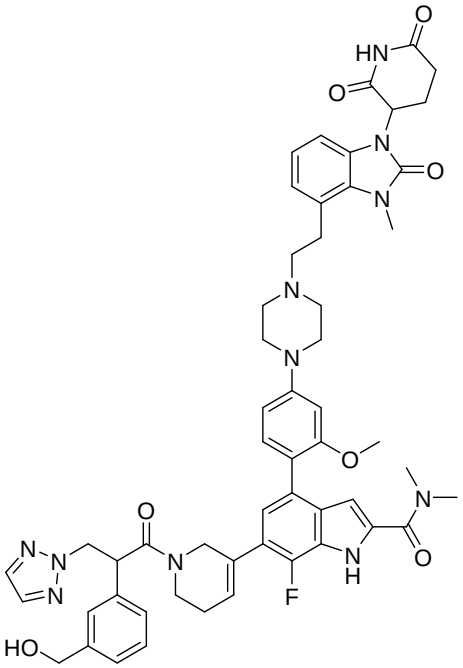
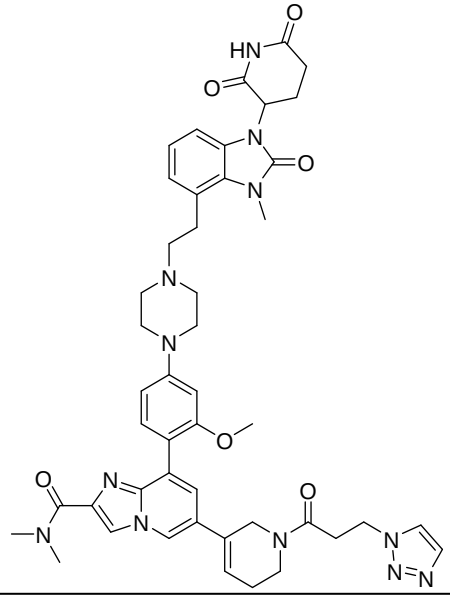
1456	
1457	
1461	

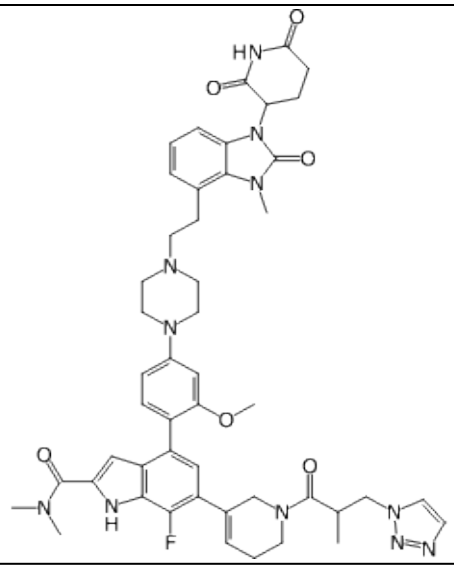
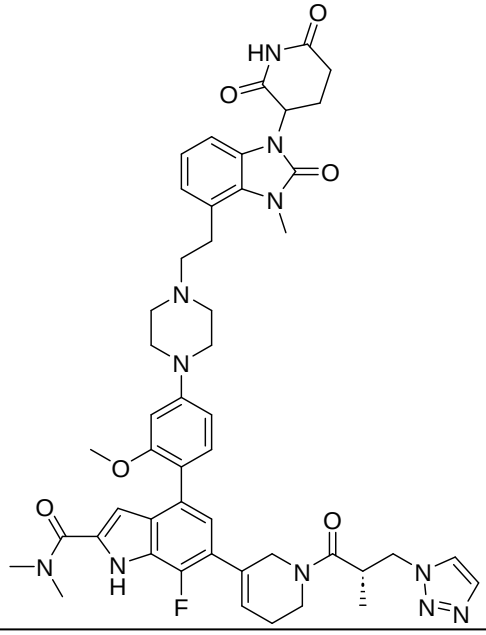
1462	
1463	

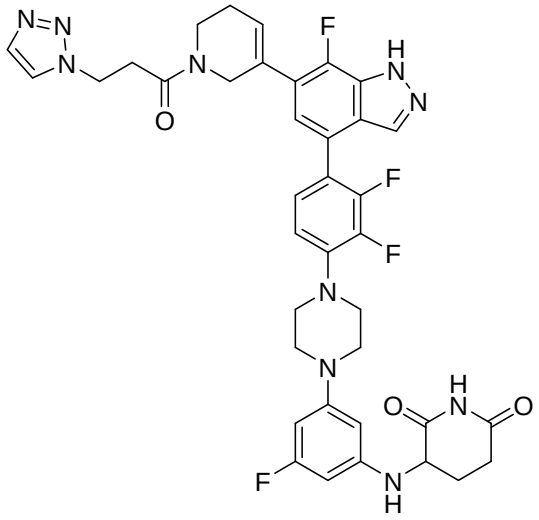
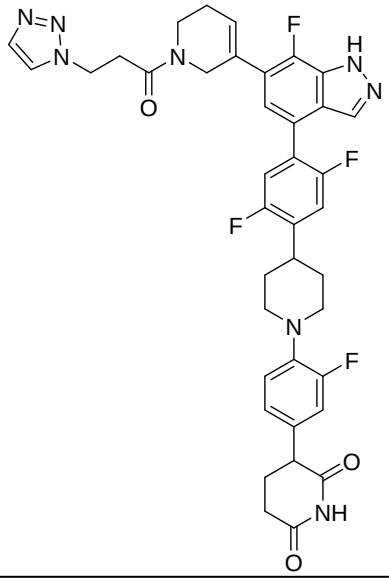
1464	
1465	

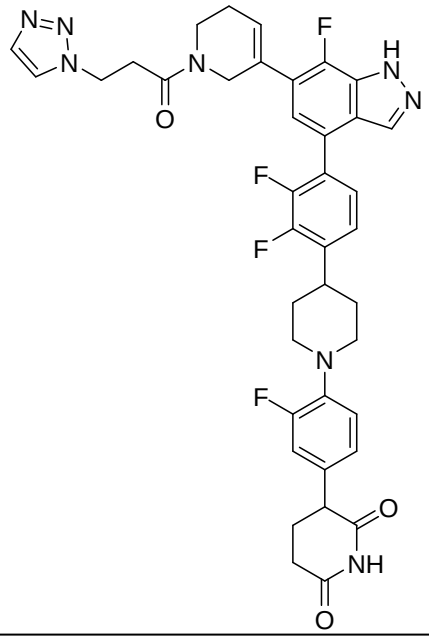
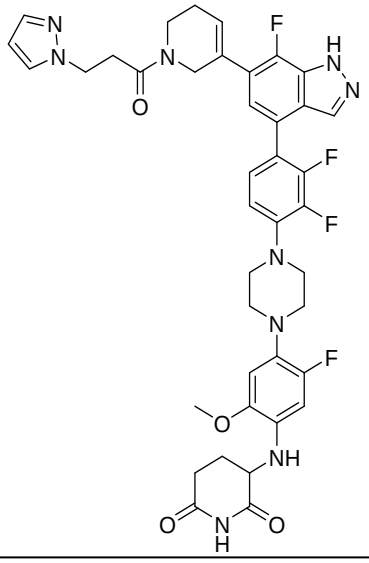
1466	
1467	

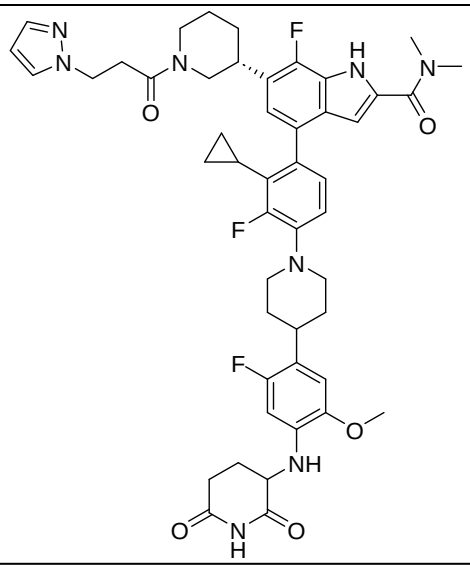
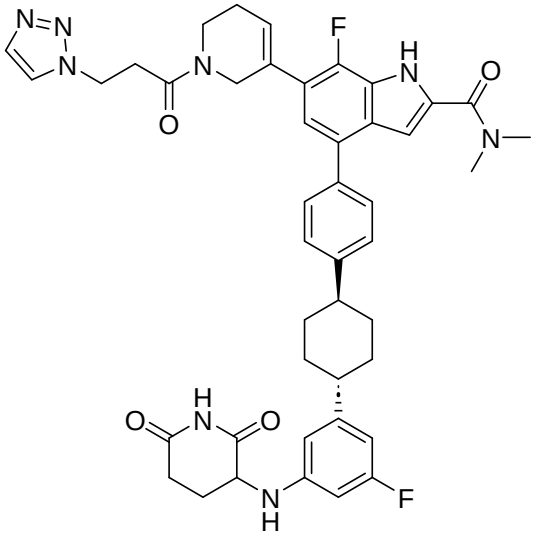
1468	
1469	

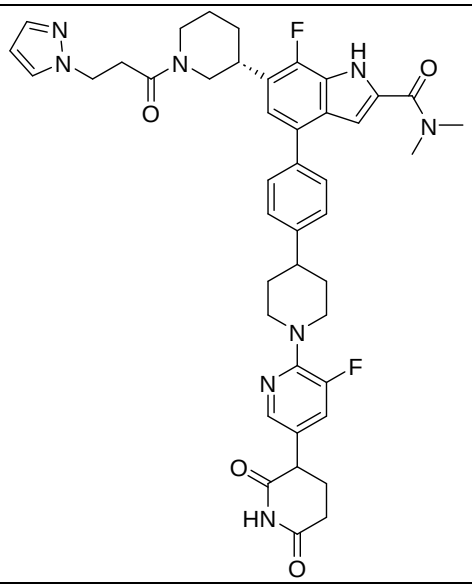
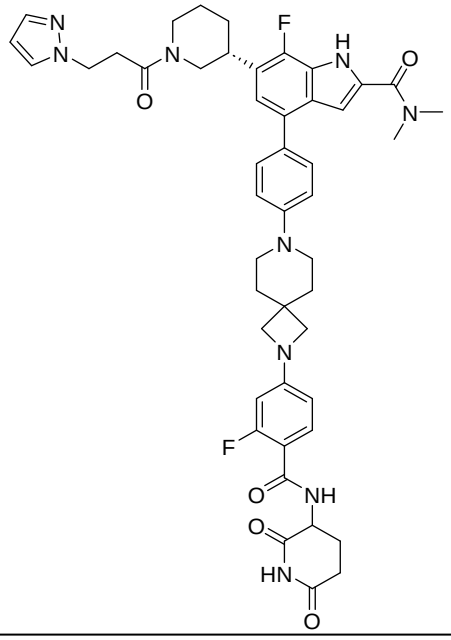
1470	
1471	

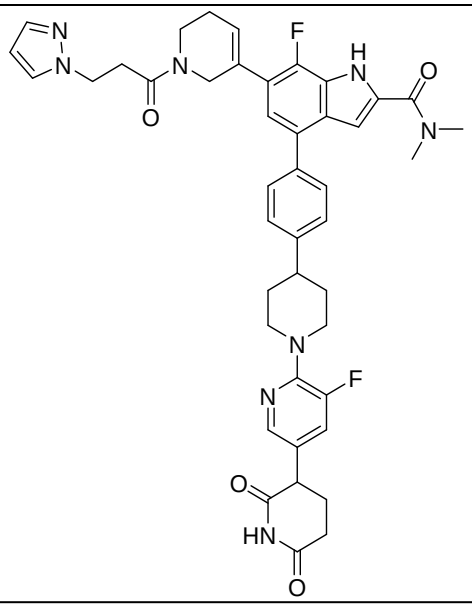
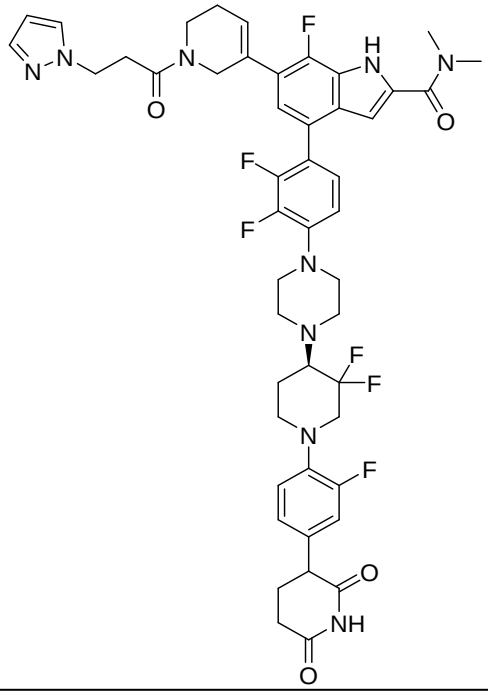
1475	
1476	

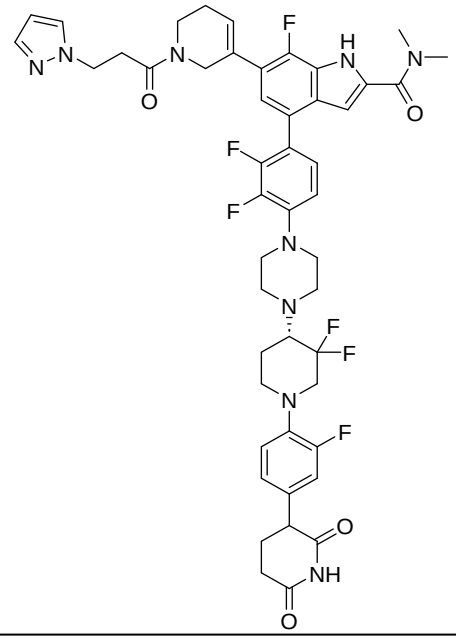
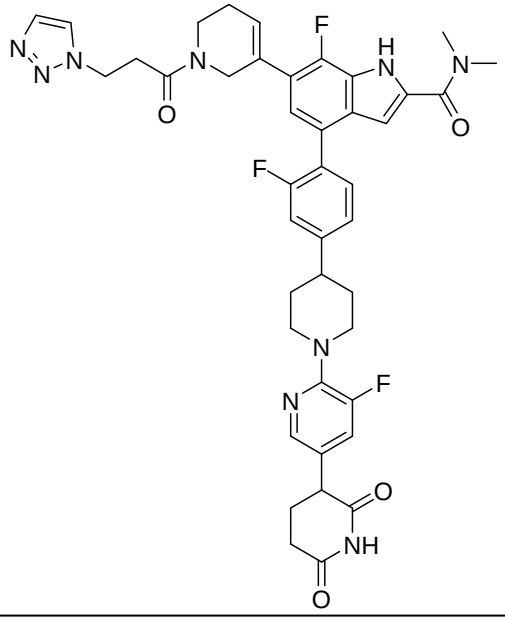
1477	
1478	

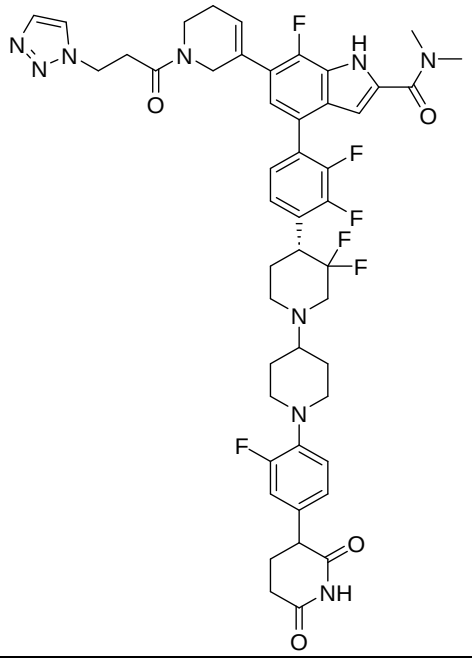
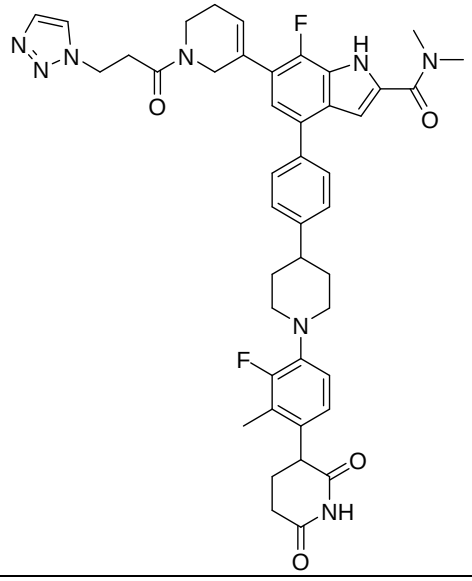
1479	
1480	

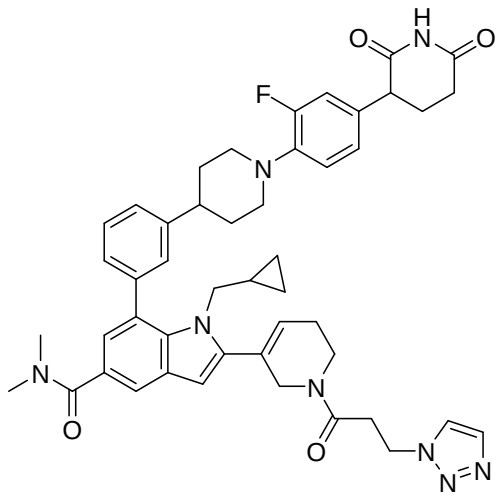
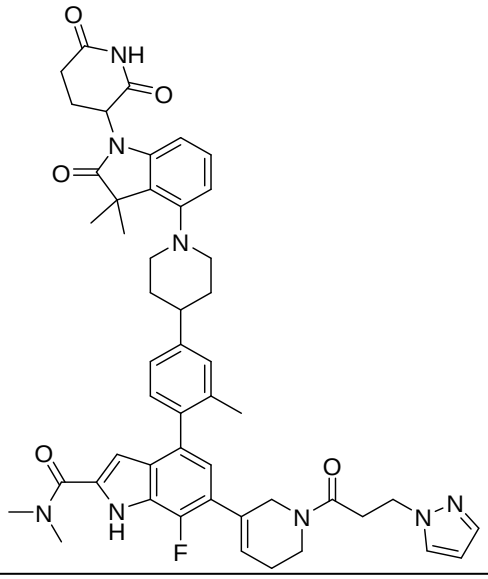
1481	
1482	

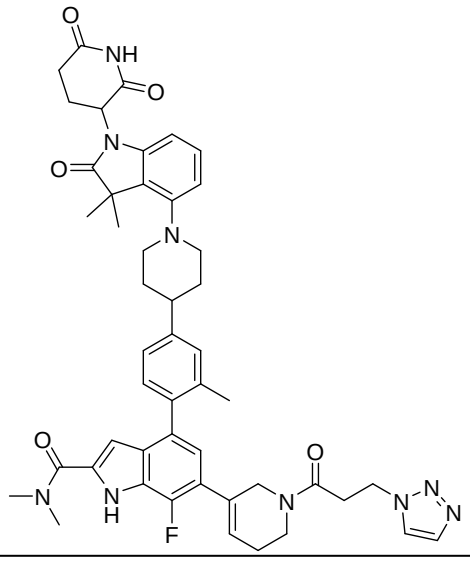
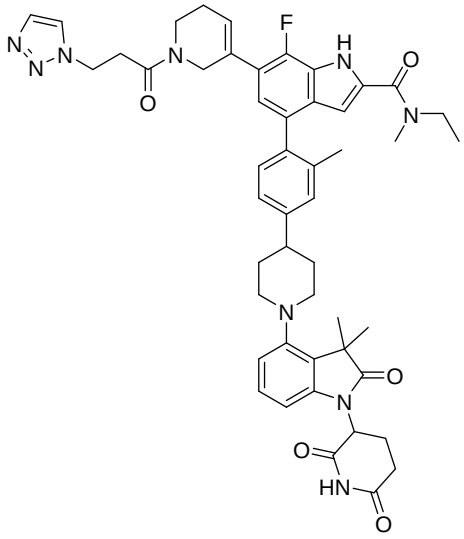
1483	
1484	

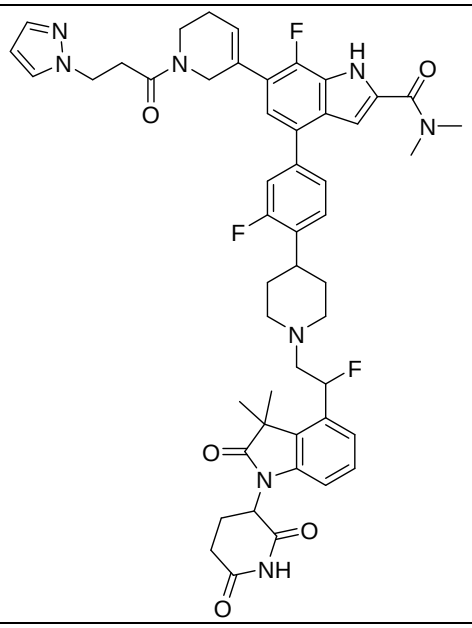
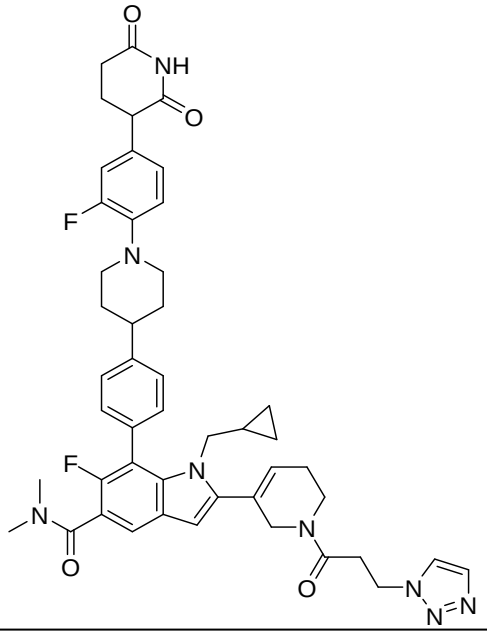
1485	
1486	

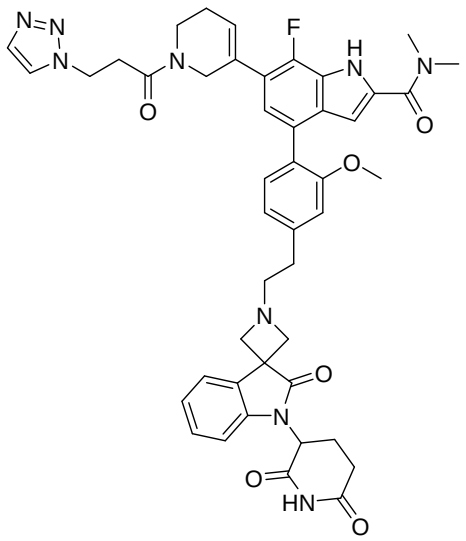
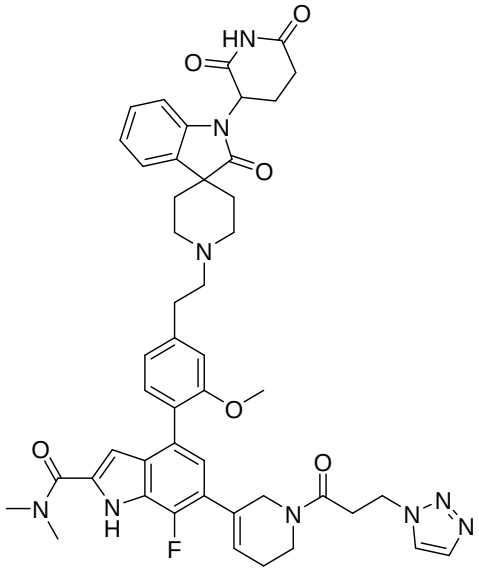
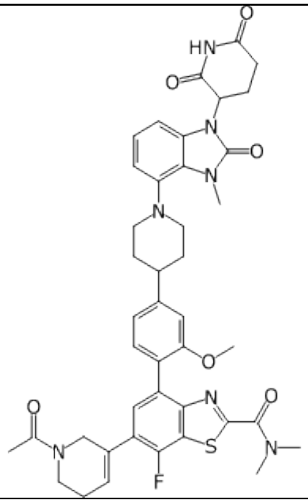
1487	
1488	

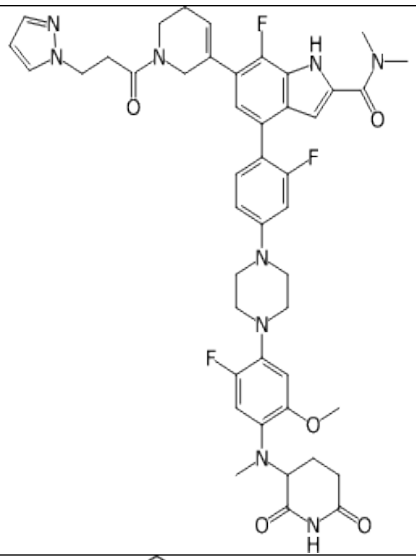
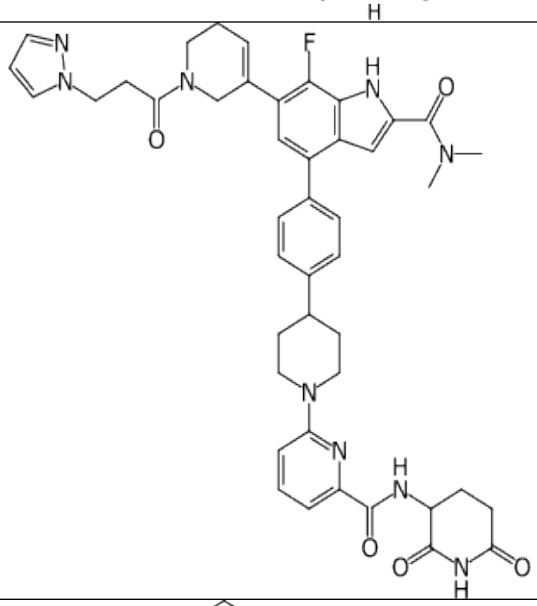
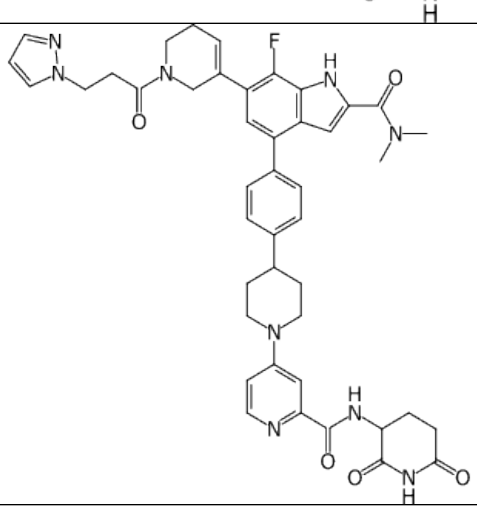
1489	
1490	

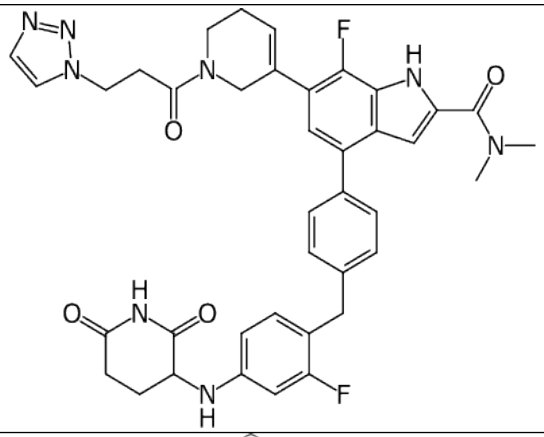
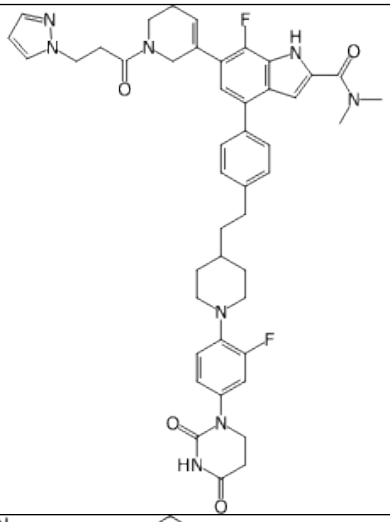
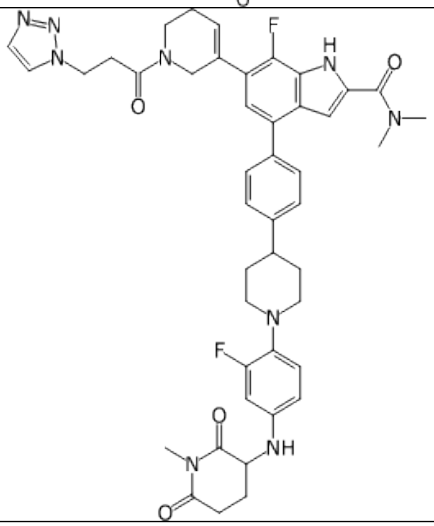
1491	
1492	

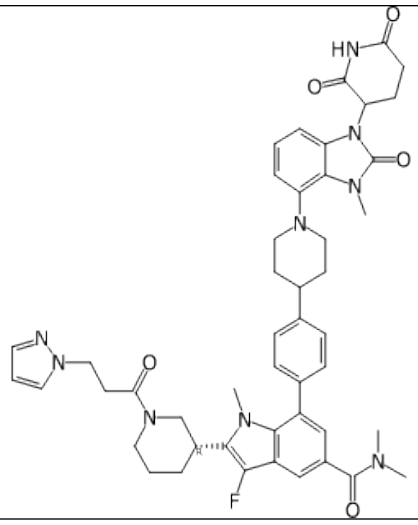
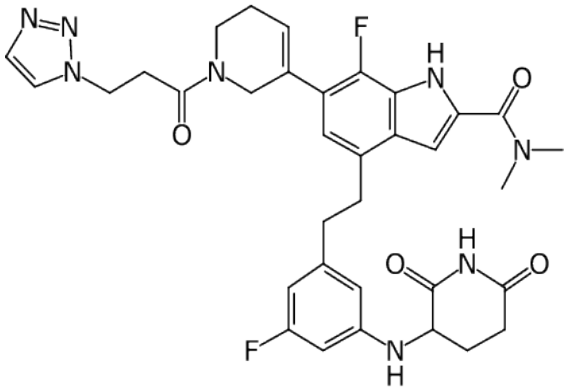
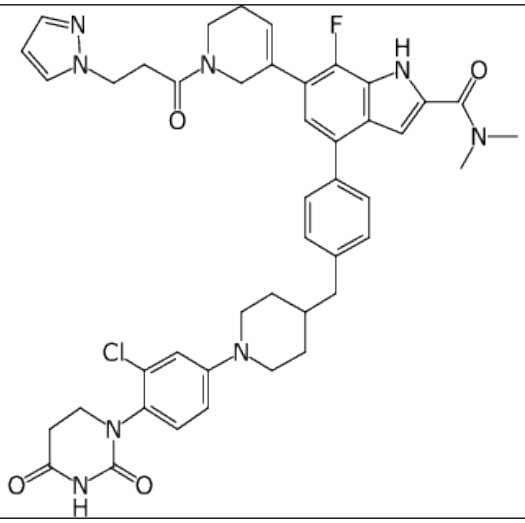
1493	
1494	

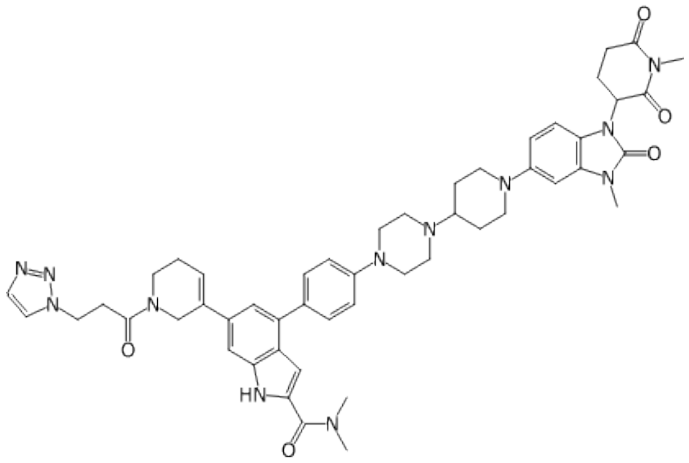
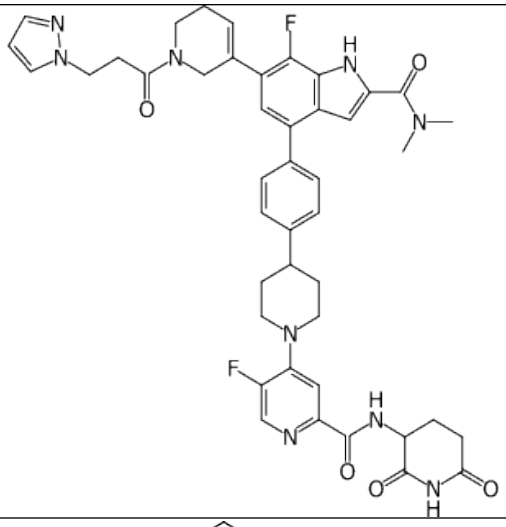
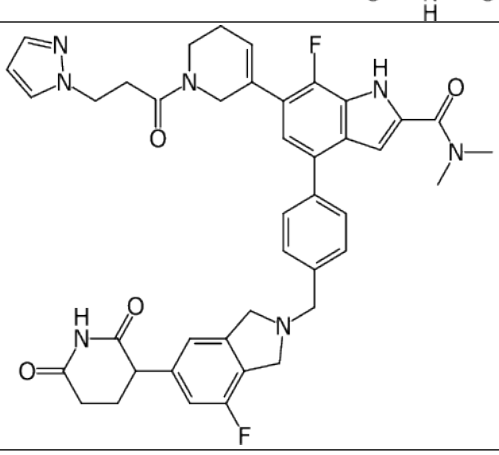
1495	
1496	

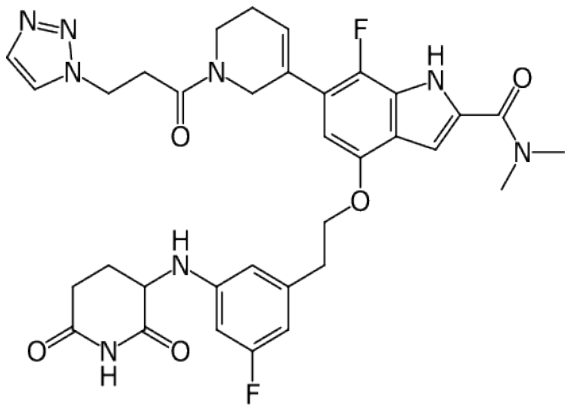
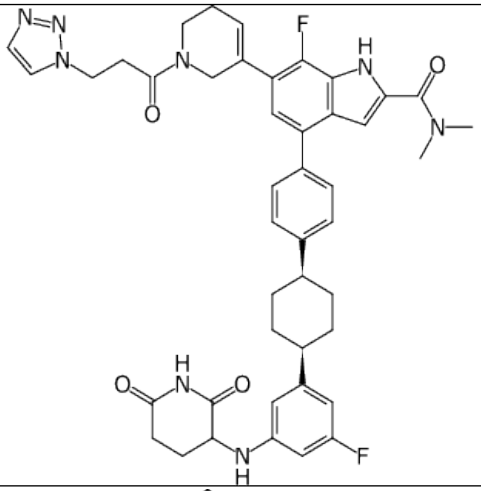
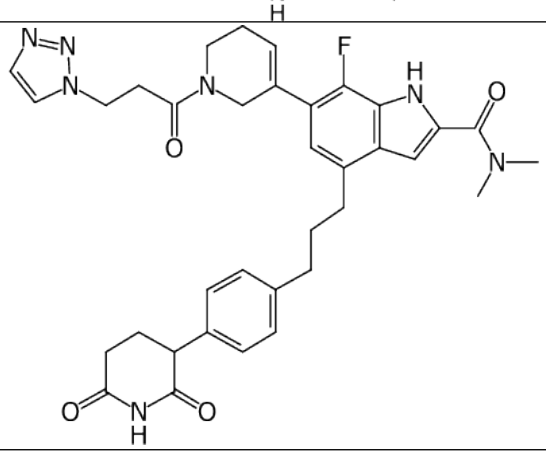
1497	
1498	
1499	

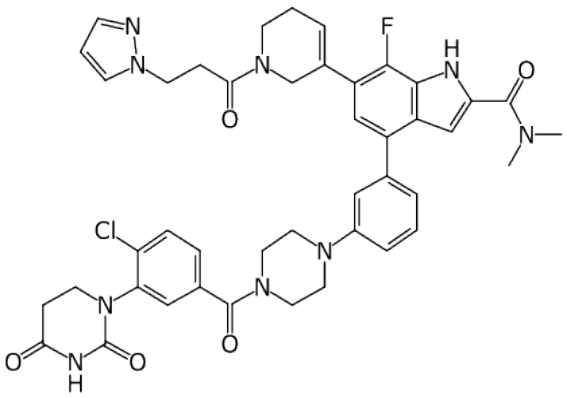
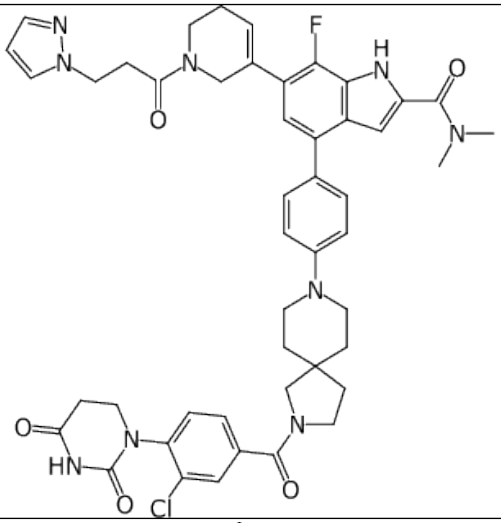
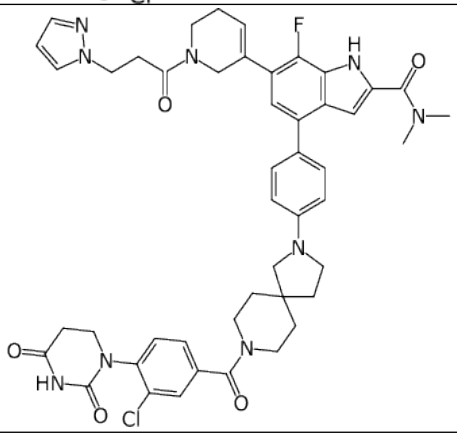
1500	
1501	
1502	

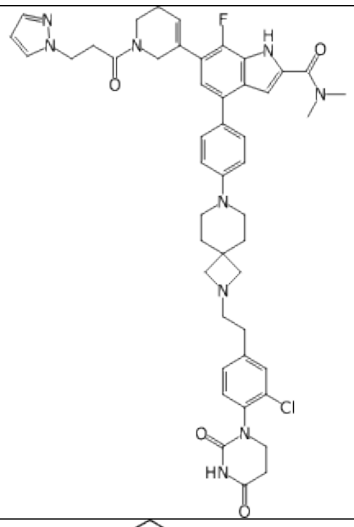
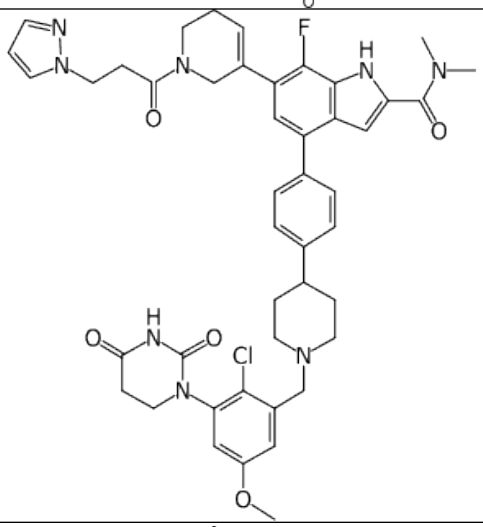
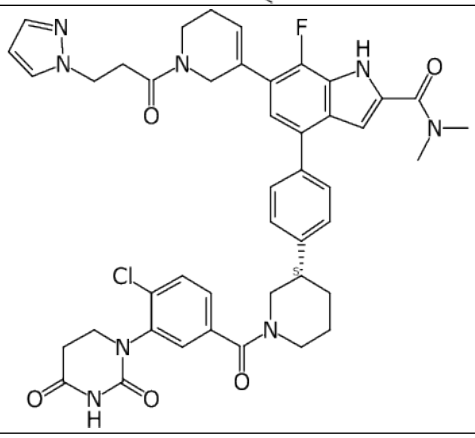
1503	
1504	
1505	

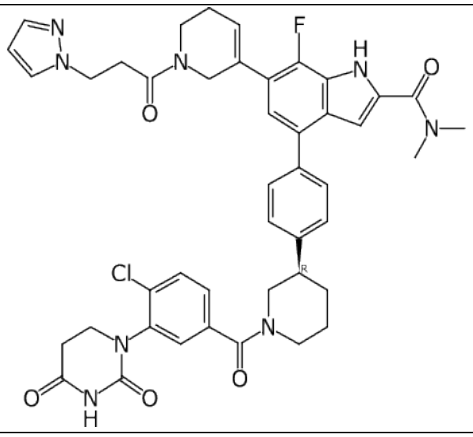
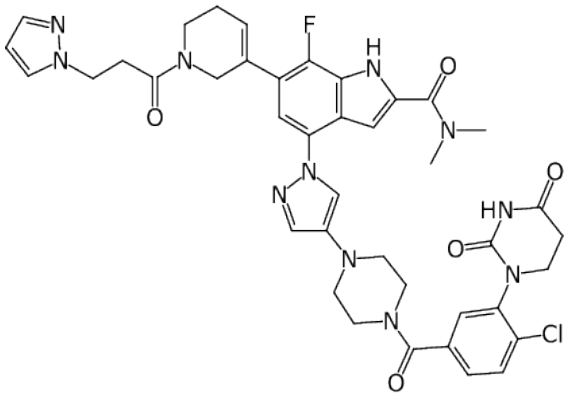
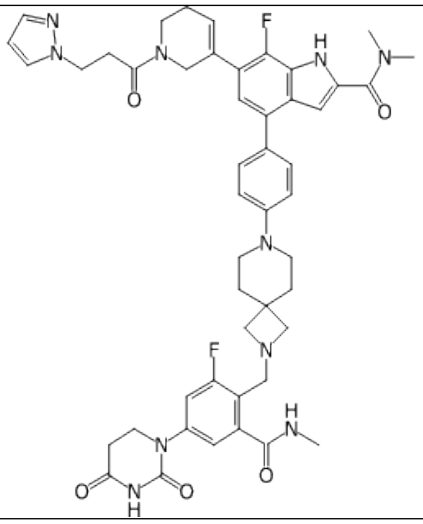
1506	
1507	
1508	

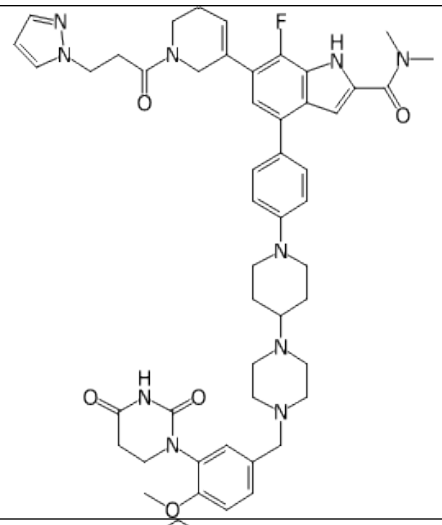
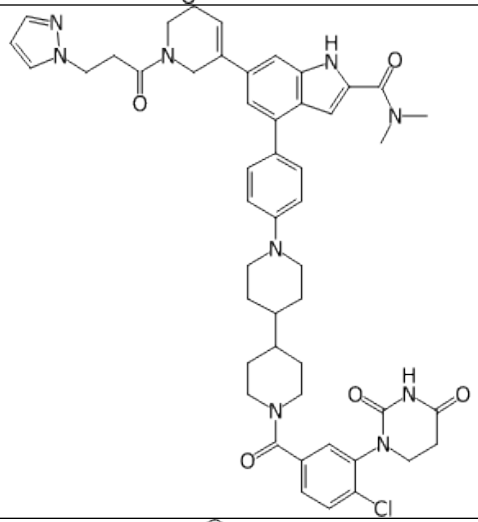
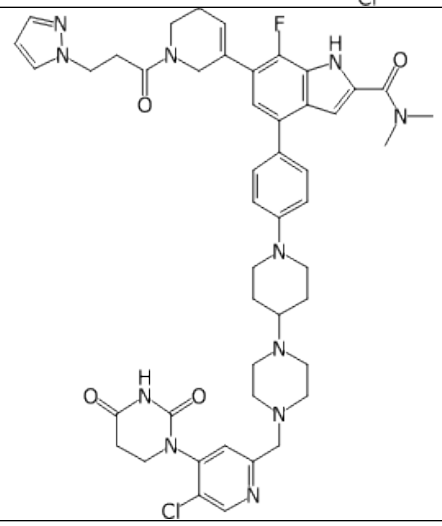
1509	
1510	
1511	

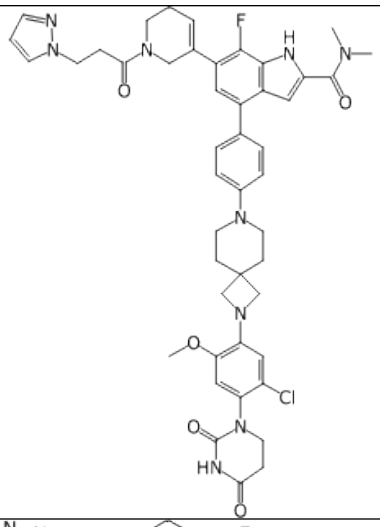
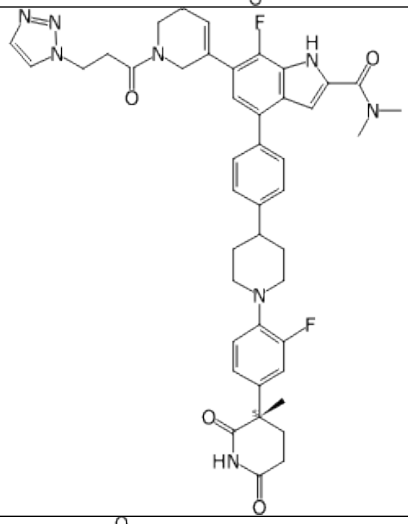
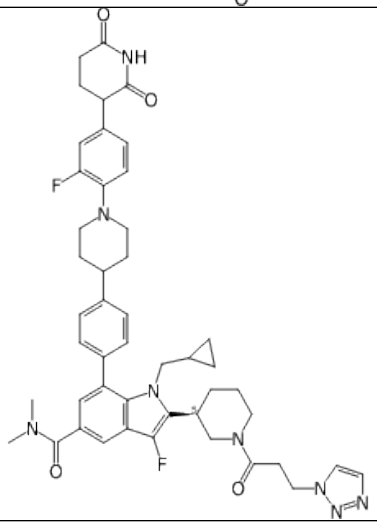
1512	
1513	
1514	

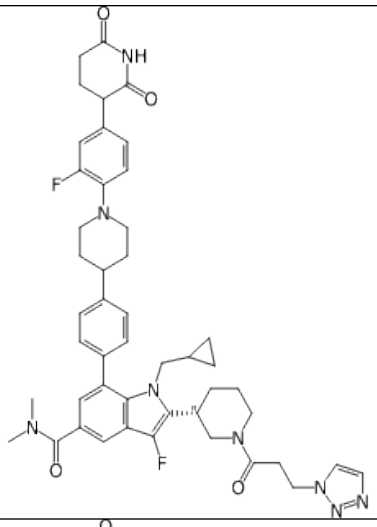
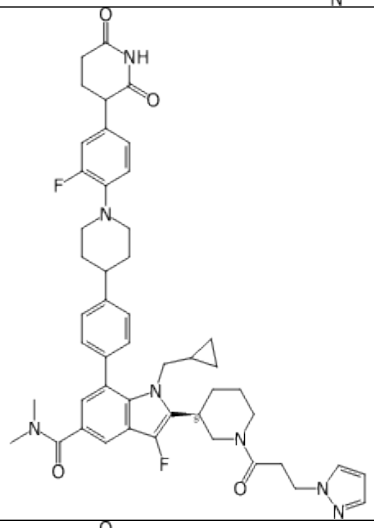
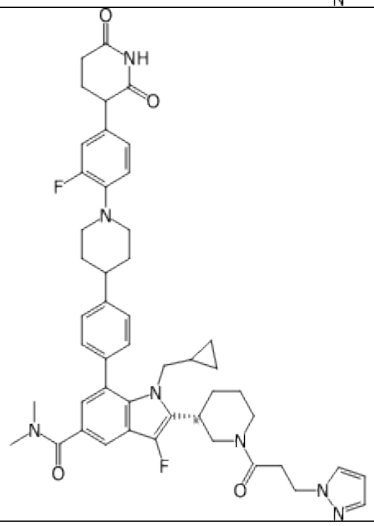
1515	
1516	
1517	

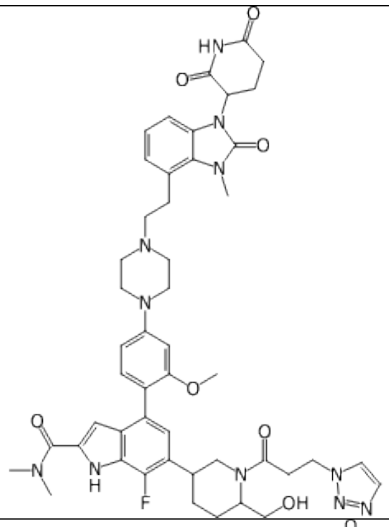
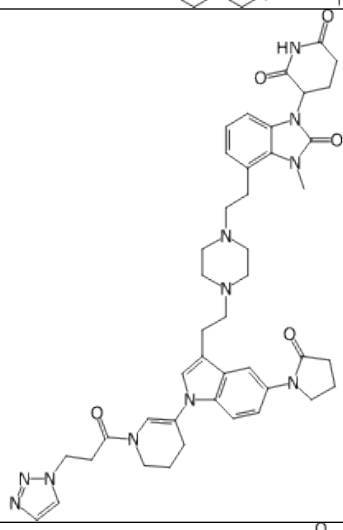
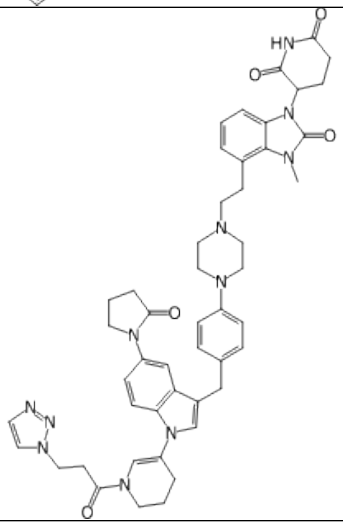
1518	
1519	
1520	

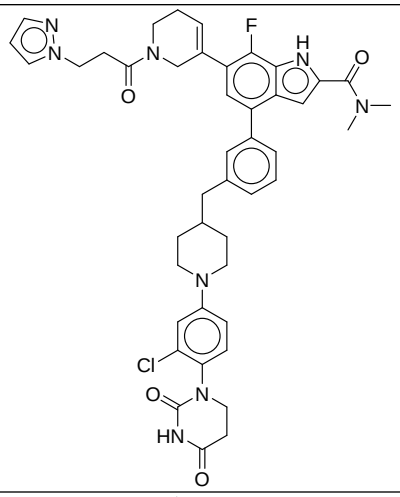
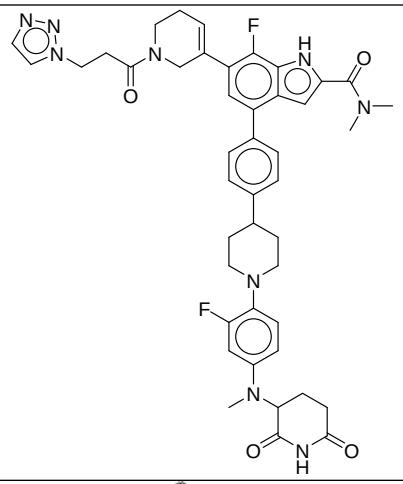
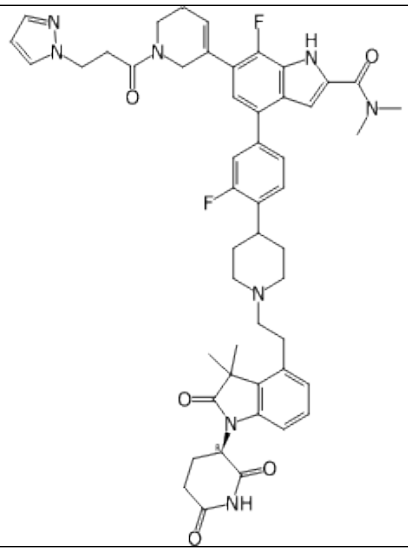
1521	
1522	
1523	

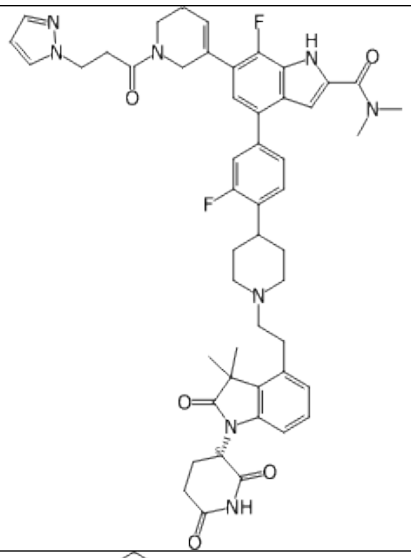
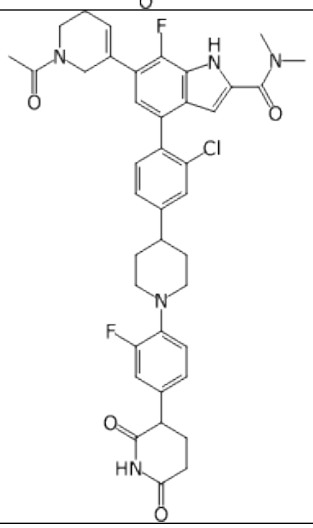
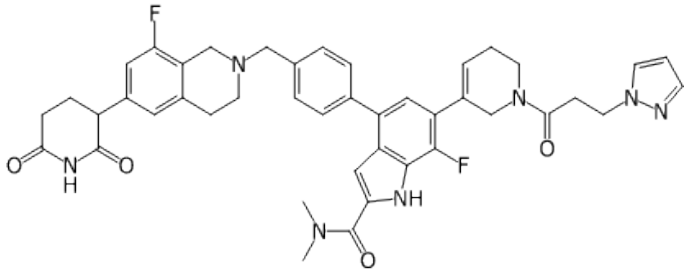
1524	
1525	
1526	

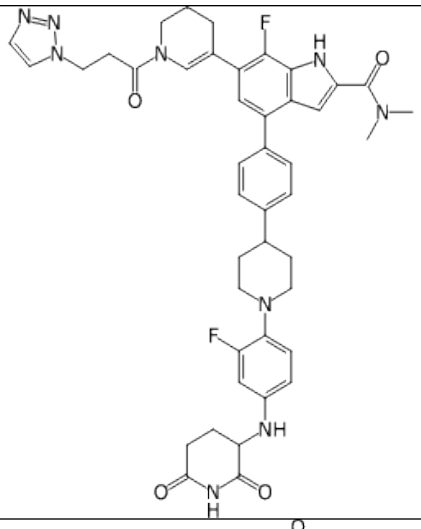
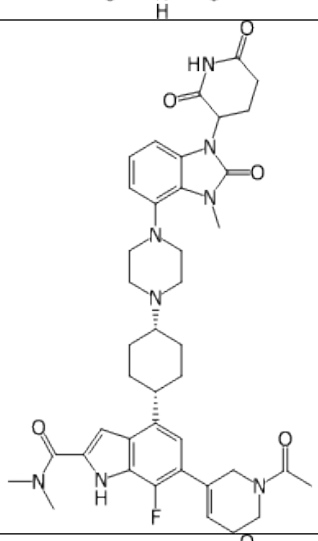
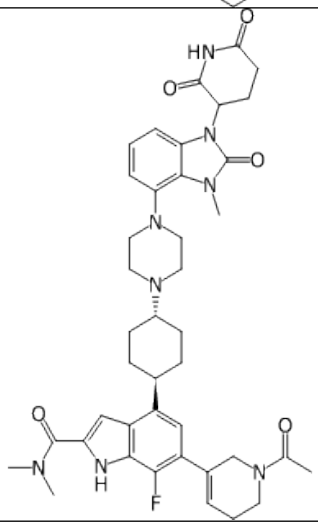
1527	
1528	
1529	

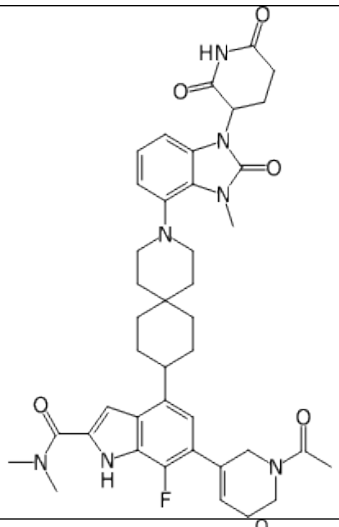
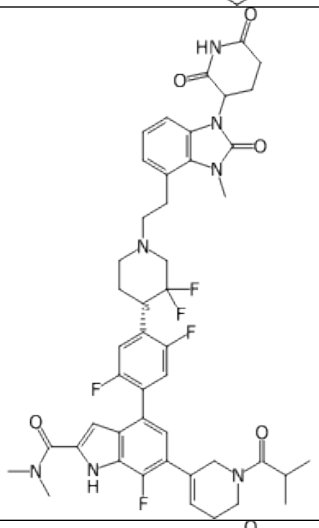
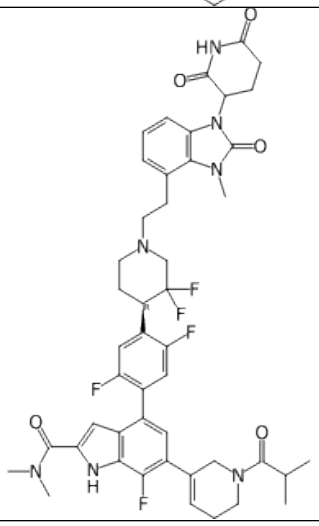
1530	
1531	
1532	

1533	
1534	
1535	

1537	
1538	
1539	

1540	
1541	
1542	

1543	
1544	
1545	

1546	
1547	
1548	

[001020] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto expuesto en la **Tabla 1**, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto establecido en la **Tabla 1**, más arriba.

[001021] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento (descrito en las realizaciones del presente documento, tanto individualmente como en combinación), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **I** como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **I** como se ha definido anteriormente, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto establecido en la **Tabla 1** anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto establecido en la **Tabla 1** anterior, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[001022] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento (tal como un compuesto de fórmula **I** como se define anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento (tal como un compuesto de fórmula **I** como se ha definido anteriormente), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso como medicamento.

[001023] En algunas realizaciones, la invención también proporciona un compuesto descrito en el presente documento (tal como un compuesto de fórmula **I**), o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, para su uso en un método para modular STAT6 como se describe en el presente documento y/o en un método para tratar un trastorno mediado por STAT6-como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la invención también proporciona un compuesto descrito en el presente documento (tal como un compuesto de fórmula **I**), o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, para su uso en un método para degradar STAT6 como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la invención también proporciona un compuesto descrito en el presente documento (tal como un compuesto de fórmula **I**), o composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento de una STAT6-como se describe en el presente documento.

[001024] En algunas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) se administra o se pone en contacto con un sujeto (por ejemplo, un paciente) o una célula (por ejemplo, una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC)), el compuesto degrada STAT6, o un mutante del mismo (por ejemplo, STAT6 con mutación(es) de ganancia de función (GOF)), en el sujeto o la célula. En algunas realizaciones, la degradación de STAT6, o un mutante del mismo, en el sujeto o la célula se produce a través de una nueva vía de ubiquitinación. Por ejemplo, un sujeto o una célula tratada o contactada con un compuesto descrito en el presente documento puede producir una pluralidad de STAT6 ubiquitinizada, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma, en los que la pluralidad de STAT6 ubiquitinizada, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma tiene un perfil de ubiquitinación que es distinto de un perfil de ubiquitinación de una pluralidad de STAT6 ubiquitinizada, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma de un sujeto o una célula que no fue tratada o contactada con el compuesto (por ejemplo, el sujeto o la célula antes de la administración del compuesto). En algunas realizaciones, un sujeto (por ejemplo, un paciente) o una célula (por ejemplo, una PBMC) tratados o en contacto con un compuesto descrito en el presente documento produce un cambio en la vía de ubiquitina de STAT6, o mutantes de la misma, en el sujeto o la célula en relación con un sujeto no tratado o una célula no tratada. En algunas realizaciones, cuando una muestra biológica de un sujeto (por ejemplo, un paciente) o una célula (por ejemplo, una PBMC) se trata o se pone en contacto con un compuesto descrito en el presente documento, el compuesto produce una nueva composición de STAT6, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma, en la que la nueva composición de STAT6, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma tiene un perfil de ubiquitinación diferente (por ejemplo, único) en relación con un perfil de ubiquitinación de una composición de STAT6, o mutantes de la misma, o fragmentos de la misma producidos por un sujeto no tratado o una célula no tratada.

[001025] En consecuencia, otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un polipéptido (*por ejemplo*, STAT6) que está ubiquitinado. En algunas realizaciones, un polipéptido se ubiquitina en uno o más residuos de lisina. En algunas realizaciones, un polipéptido está poliubiquitinado en uno o más residuos de lisina. La ubiquitinación de un polipéptido implica el acoplamiento covalente de la ubiquitina al polipéptido mediante un enlace isopeptídico. En algunas realizaciones, la ubiquitinación de un polipéptido comprende el acoplamiento covalente de ubiquitina a un grupo amino épsilon de un residuo de lisina. En algunas realizaciones, la poliubiquitinación de un polipéptido comprende el acoplamiento covalente de más de una ubiquitina a un grupo amino épsilon de un residuo de lisina del polipéptido. En algunas realizaciones, la poliubiquitinación de un polipéptido comprende la unión covalente de más de una ubiquitina a grupos amino épsilon de uno o más residuos de lisina del polipéptido.

[001026] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un polipéptido que comprende SEC ID NO: 1, en el que el polipéptido se ubiquitina en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}) y lisina 288 (K^{288}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001027] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 647 (K^{647}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 595 (K^{595}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 504 (K^{504}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 319 (K^{319}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 307 (K^{307}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en la lisina 288 (K^{288}).

[001028] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en dos o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001029] En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en dos o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001030] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en tres o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en tres o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001031] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en cuatro o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en cuatro o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001032] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en cinco o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en cinco o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001033] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina en los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina en cada uno de los siguientes residuos de lisina: lisina 647 (K^{647}), lisina 595 (K^{595}), lisina 504 (K^{504}), lisina 319 (K^{319}), lisina 307 (K^{307}), y lisina 288 (K^{288}).

[001034] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 618 (K^{618}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 614 (K^{614}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 374 (K^{374}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 277 (K^{277}).

[001035] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en dos o más de uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en dos o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}).

[001036] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en tres o más de uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en tres o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}).

[001037] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en lisina 618 (K^{618}), lisina 614 (K^{614}), lisina 374 (K^{374}), y lisina 277 (K^{277}).

[001038] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en uno o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 636 (K^{636}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 630 (K^{630}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 284 (K^{284}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 124 (K^{124}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 108 (K^{108}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 107 (K^{107}). En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 94 (K^{94}).

[001039] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en dos o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}),

lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en dos o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}).

[001040] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en tres o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en tres o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}).

[001041] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en cuatro o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en cuatro o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}).

[001042] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en cinco o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en cinco o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}).

[001043] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en seis o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido está además poliubiquitinado en seis o más de los siguientes residuos de lisina: lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}).

[001044] En algunas realizaciones, el polipéptido se ubiquitina además en la lisina 636 (K^{636}), lisina 630 (K^{630}), lisina 284 (K^{284}), lisina 124 (K^{124}), lisina 108 (K^{108}), lisina 107 (K^{107}), y lisina 94 (K^{94}). En algunas realizaciones, el polipéptido se poliubiquitina además en cada una de las lisinas 636 (K^{636}), lisinas 630 (K^{630}), lisinas 284 (K^{284}), lisinas 124 (K^{124}), lisinas 108 (K^{108}), lisinas 107 (K^{107}), y lisinas 94 (K^{94}).

[001045] En algunas realizaciones, el polipéptido es de una muestra. En algunas realizaciones, la muestra comprende una muestra biológica. En algunas realizaciones, el comprende un lisado. En algunas realizaciones, la muestra comprende una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC).

[001046] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una pluralidad de polipéptidos que comprenden al menos uno de cualquiera de los polipéptidos ubiquitinados anteriores.

[001047] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una pluralidad de polipéptidos que comprenden uno o más de cualquiera de los polipéptidos ubiquitinados anteriores.

[001048] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos comprende al menos un polipéptido ubiquitinado en un primer residuo de lisina, al menos un polipéptido ubiquitinado en un segundo residuo de lisina, o al menos un polipéptido ubiquitinado en un primer residuo de lisina y en un segundo residuo de lisina.

[001049] En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}). En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}). En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}). En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}). En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}). En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 288 (K^{288}).

[001050] En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 636 (K^{636}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 284 (K^{284}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 108 (K^{108}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 107 (K^{107}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 94 (K^{94}).

[001051] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos se mide utilizando espectrometría de masas por ionización de electrospray.

[001052] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 2:1, aproximadamente 2.1:1, aproximadamente 2.2:1, aproximadamente 2.3:1, aproximadamente de 2.4:1, aproximadamente 2.5:1, aproximadamente 2.6:1, aproximadamente 2.7:1, aproximadamente 2.8:1, aproximadamente 2.9:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 3.1:1, aproximadamente 3.2:1, aproximadamente 3.3:1, aproximadamente 3.4:1, aproximadamente 3.5:1, aproximadamente 3.6:1, aproximadamente 3.7:1, aproximadamente 3.8:1, aproximadamente 3.9:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 4.1:1, aproximadamente 4.2:1, aproximadamente 4.3:1, aproximadamente 4.4:1, aproximadamente 4.5:1, aproximadamente 4.6:1, aproximadamente 4.7:1, aproximadamente 4.8:1, aproximadamente 4.9:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 5.1:1, aproximadamente 5.2:1, aproximadamente 5.3:1, aproximadamente 5.4:1, aproximadamente 5.5:1, aproximadamente 5.6:1, aproximadamente 5.7:1, aproximadamente 5.8:1, aproximadamente 5.9:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 6.1:1, aproximadamente 6.2:1, aproximadamente 6.3:1, aproximadamente 6.4:1, aproximadamente 6.5:1, aproximadamente 6.6:1, aproximadamente 6.7:1, aproximadamente 6.8:1, aproximadamente 6.9:1,

aproximadamente 7:1, aproximadamente 7.1:1, aproximadamente 7.2:1, aproximadamente 7.3:1, aproximadamente 7.4:1, aproximadamente 7.5:1, aproximadamente 7.6:1, aproximadamente 7.7:1, aproximadamente 7.8:1, aproximadamente 7.9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 8.1:1, aproximadamente 8.2:1, aproximadamente 8.3:1, aproximadamente 8.4:1, aproximadamente 8.5:1, aproximadamente 8.6:1, aproximadamente 8.7:1, aproximadamente 8.8:1, aproximadamente 8.9:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 9.1:1, aproximadamente 9.2:1, aproximadamente 9.3:1, aproximadamente 9.4:1, aproximadamente 9.5:1, aproximadamente 9.6:1, aproximadamente 9.7:1, aproximadamente 9.8:1, aproximadamente 9.9:1, o aproximadamente 10:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 10:1, aproximadamente 10.5:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 11.5:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 12.5:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 13.5: 1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 14.5:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 15.5:1, aproximadamente 16:1, aproximadamente 16.5:1, aproximadamente 17:1, aproximadamente 17.5:1, aproximadamente 18:1, aproximadamente 18.5:1, aproximadamente 19:1, aproximadamente 19.5:1, o aproximadamente 20:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001053] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 20:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 45:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 55:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 65:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 85:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 95:1, aproximadamente 100:1 o aproximadamente 105:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001054] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 125:1, 130:1, aproximadamente 135:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 145:1, aproximadamente 150:1, o aproximadamente 155:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001055] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 190:1, aproximadamente 192:1,

aproximadamente 194:1, aproximadamente 196:1, aproximadamente 198:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 202:1, aproximadamente 204:1, aproximadamente 206:1, aproximadamente 208:1, aproximadamente 210:1, aproximadamente 212:1, aproximadamente 214:1, aproximadamente 216:1, aproximadamente 218:1, aproximadamente 220:1, aproximadamente 222:1, aproximadamente 224:1, aproximadamente 226:1, aproximadamente 228:1, aproximadamente 230:1, aproximadamente 232:1, aproximadamente 234:1, aproximadamente 236:1, aproximadamente 238:1, aproximadamente 240:1, aproximadamente 242:1, aproximadamente 244:1, aproximadamente 246:1, aproximadamente 248:1 o aproximadamente 250:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001056] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 300:1, aproximadamente 305:1, aproximadamente 310:1, aproximadamente 315:1, o aproximadamente 320:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001057] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 365:1, aproximadamente 370:1, aproximadamente 375:1, aproximadamente 380:1, o aproximadamente 385:1 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina con respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001058] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica una relación de intensidad de señal de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1.1, aproximadamente 1:1.2, aproximadamente 1:1.3, aproximadamente 1:1.4, aproximadamente 1:1.5, aproximadamente 1:1.6, aproximadamente 1:1.7, aproximadamente 1:1.8, aproximadamente 1:1.9, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2.1, aproximadamente 1:2.2, aproximadamente 1:2.3, aproximadamente 1:2.4, aproximadamente 1:2.5, aproximadamente 1:2.6, aproximadamente 1:2.7, aproximadamente 1:2.8, aproximadamente 1:2.9, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3.1, aproximadamente 1:3.2, aproximadamente 1:3.3, aproximadamente 1:3.4, aproximadamente 1:3.5, aproximadamente 1:3.6, aproximadamente 1:3.7, aproximadamente 1:3.8, aproximadamente 1:3.9, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:4.1, aproximadamente 1:4.2, aproximadamente 1:4.3, aproximadamente 1:4.4, aproximadamente 1:4.5, aproximadamente 1:4.6, aproximadamente 1:4.7, aproximadamente 1:4.8, aproximadamente 1:4.9, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:5.1, aproximadamente 1:5.2, aproximadamente 1:5.3, aproximadamente 1:5.4, aproximadamente 1:5.5, aproximadamente 1:5.6, aproximadamente 1:5.7, aproximadamente 1:5.8, aproximadamente 1:5.9,

aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:6.1, aproximadamente 1:6.2, aproximadamente 1:6.3, aproximadamente 1:6.4, aproximadamente 1:6.5, aproximadamente 1:6.6, aproximadamente 1:6.7, aproximadamente 1:6.8, aproximadamente 1:6.9, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:7.1, aproximadamente 1:7.2, aproximadamente 1:7.3, aproximadamente 1:7.4, aproximadamente 1:7.5, aproximadamente 1:7.6, aproximadamente 1:7.7, aproximadamente 1:7.8, aproximadamente 1:7.9, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:8.1, aproximadamente 1:8.2, aproximadamente 1:8.3, aproximadamente 1:8.4, aproximadamente 1:8.5, aproximadamente 1:8.6, aproximadamente 1:8.7, aproximadamente 1:8.8, aproximadamente 1:8.9, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:9.1, aproximadamente 1:9.2, aproximadamente 1:9.3, aproximadamente 1:9.4, aproximadamente 1:9.5, aproximadamente 1:9.6, aproximadamente 1:9.7, aproximadamente 1:9.8, aproximadamente 1:9.9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:10.1, aproximadamente 1:10.2, aproximadamente 1:10.3, aproximadamente 1:10.4, aproximadamente 1:10.5, aproximadamente 1:10.6, aproximadamente 1:10.7, aproximadamente 1:10.8, aproximadamente 1:10.9, aproximadamente 1:11, aproximadamente 1:11.1, aproximadamente 1:11.2, aproximadamente 1:11.3, aproximadamente 1:11.4, aproximadamente 1:11.5, aproximadamente 1:11.6, aproximadamente 1:11.7, aproximadamente 1:11.8, aproximadamente 1:11.9, aproximadamente 1:12, aproximadamente 1:12.1, aproximadamente 1:12.2, aproximadamente 1:12.3, aproximadamente 1:12.4, aproximadamente 1:12.5, aproximadamente 1:12.6, aproximadamente 1:12.7, aproximadamente 1:12.8, aproximadamente 1:12.9, aproximadamente 1:13, aproximadamente 1:13.1, aproximadamente 1:13.2, aproximadamente 1:13.3, aproximadamente 1:13.4, aproximadamente 1:13.5, aproximadamente 1:13.6, aproximadamente 1:13.7, aproximadamente 1:13.8, aproximadamente 1:13.9, aproximadamente 1:14, aproximadamente 1:14.1, aproximadamente 1:14.2, aproximadamente 1:14.3, aproximadamente 1:14.4, aproximadamente 1:14.5, aproximadamente 1:14.6, aproximadamente 1:14.7, aproximadamente 1:14.8, aproximadamente 1:14.9, aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:15.1, aproximadamente 1:15.2, aproximadamente 1:15.3, aproximadamente 1:15.4, aproximadamente 1:15.5, aproximadamente 1:15.6, aproximadamente 1:15.7, aproximadamente 1:15.8, aproximadamente 1:15.9, aproximadamente 1:16, aproximadamente 1:16.1, aproximadamente 1:16.2, aproximadamente 1:1165.3, aproximadamente 1:16.4, aproximadamente 1:16.5, aproximadamente 1:16.6, aproximadamente 1:16.7, aproximadamente 1:16.8, aproximadamente 1:16.9, aproximadamente 1:17, aproximadamente 1:17.1, aproximadamente 1:17.2, aproximadamente 1:17.3, aproximadamente 1:17.4, aproximadamente 1:17.5, aproximadamente 1:17.6, aproximadamente 1:17.7, aproximadamente 1:17.8, aproximadamente 1:17.9, aproximadamente 1:18, aproximadamente 1:18.1, aproximadamente 1:18.2, aproximadamente 1:18.3, aproximadamente 1:18.4, aproximadamente 1:18.5, aproximadamente 1:18.6, aproximadamente 1:18.7, aproximadamente 1:18.8, aproximadamente 1:18.9, aproximadamente 1:19, aproximadamente 1:19.1,

aproximadamente 1:19.2, aproximadamente 1:19.3, aproximadamente 1:19.4 o aproximadamente 1:19.5 para la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el primer residuo de lisina respecto a la pluralidad de polipéptidos ubiquitinados en el segundo residuo de lisina.

[001059] En algunas realizaciones, la pluralidad de polipéptidos tiene un espectro de masas que indica que aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 11 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 14 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 16 %, aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 19 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 22 %, aproximadamente el 24 %, aproximadamente el 26 %, aproximadamente el 28 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 32 %, aproximadamente el 34 %, aproximadamente el 36 %, aproximadamente el 38 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 42 %, aproximadamente el 44 %, aproximadamente el 46 %, aproximadamente el 48 % o aproximadamente el 50 % de la ubiquitinación se produce en el primer residuo de lisina.

[001060] En consecuencia, otro aspecto de la presente divulgación se relaciona con una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos (*por ejemplo*, una pluralidad de STAT6, o mutantes de los mismos, o fragmentos de los mismos; o una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos, en donde cada uno de los polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende una secuencia que comparte aproximadamente 85% de identidad a aproximadamente 100% de identidad (*por ejemplo*, aproximadamente el 85% de identidad, aproximadamente el 86% de identidad, aproximadamente el 87% de identidad, aproximadamente el 88% de identidad, aproximadamente el 89% de identidad, aproximadamente el 90% de identidad, aproximadamente el 91% de identidad, aproximadamente el 92% de identidad, aproximadamente el 93% de identidad, aproximadamente el 94% de identidad, aproximadamente el 95% de identidad, aproximadamente el 96% de identidad, aproximadamente el 97% de identidad, aproximadamente el 98% de identidad, aproximadamente el 99% de identidad o aproximadamente el 100% de identidad) con una porción de igual longitud de SEC ID NO: 1), en el que la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos tiene un perfil de ubiquitinación novedoso (*por ejemplo*, un perfil de ubiquitinación descrito en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos).

[001061] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto (*por ejemplo*, un degradador y/o un inhibidor de STAT6, o un mutante del mismo (*por ejemplo*, un compuesto descrito en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula I)), en el que cuando el compuesto se administra a o se pone en contacto con un sujeto (*por ejemplo*, un paciente) o una célula (*por ejemplo*, una PBMC), el

compuesto produce una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos (*por ejemplo*, una pluralidad de STAT6, o mutantes de los mismos, o fragmentos de los mismos; o una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos, en los que cada uno de los polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende una secuencia que comparte una identidad de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 100% (*por ejemplo*, aproximadamente un 85% de identidad, aproximadamente un 86% de identidad, aproximadamente un 87% de identidad, aproximadamente un 88% de identidad, aproximadamente un 89% de identidad, aproximadamente un 90% de identidad, aproximadamente un 91% de identidad, aproximadamente un 92% de identidad, aproximadamente un 93% de identidad, aproximadamente un 94% de identidad, aproximadamente un 95% de identidad, aproximadamente un 96% de identidad, aproximadamente un 97% de identidad, aproximadamente un 98% de identidad, aproximadamente un 99% de identidad, o aproximadamente un 100% de identidad) que tiene un perfil de ubiquitinación novedoso (*por ejemplo*, un perfil de ubiquitinación descrito en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos).

[001062] Otro aspecto de la presente divulgación se relaciona con una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos (*por ejemplo*, una pluralidad de STAT6, o mutantes de los mismos, o fragmentos de los mismos; o una pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos, en el que cada uno de los polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende una secuencia que comparte aproximadamente 85% de identidad a aproximadamente 100% de identidad (*por ejemplo*, aproximadamente el 85% de identidad, aproximadamente el 86% de identidad, aproximadamente el 87% de identidad, aproximadamente el 88% de identidad, aproximadamente el 89% de identidad, aproximadamente el 90% de identidad, aproximadamente el 91% de identidad, aproximadamente el 92% de identidad, aproximadamente el 93% de identidad, aproximadamente el 94% de identidad, aproximadamente el 95% de identidad, aproximadamente el 96% de identidad, aproximadamente el 97% de identidad, aproximadamente el 98% de identidad, aproximadamente el 99% de identidad o aproximadamente el 100% de identidad) que tiene un perfil de ubiquitinación novedoso (*por ejemplo*, un perfil de ubiquitinación descrito en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos), en el que el método comprende:

(a) administrar un compuesto (*por ejemplo*, un degradador y/o un inhibidor de la proteína STAT6, o un mutante de la misma (*por ejemplo*, un compuesto descrito en el presente documento, como un compuesto de fórmula **I**)), a un sujeto (*por ejemplo*, un paciente) o a una célula (*por ejemplo*, una PBMC);

(b) lisar (*por ejemplo*, digerir) una muestra (*por ejemplo*, muestra biológica) del sujeto o lisar (*por ejemplo*, digerir) la célula; y

(c) determinar el perfil de ubiquitinación de la muestra mediante espectroscopia (*por ejemplo*, espectroscopia de masas).

[001063] En algunas realizaciones, la lisis de la muestra o de la célula comprende la digestión de la muestra o de la célula con una enzima. En algunas realizaciones, la enzima es una enzima de digestión peptídica. En algunas realizaciones, la enzima estripsina.

[001064] En algunas realizaciones, la lisis de la muestra o la célula se produce en la mitad del tiempo necesario para reducir los niveles de STAT6 a la mitad en comparación con un nivel de estado estacionario en un sujeto o una célula sin tratamiento con el compuesto. En algunas realizaciones, la lisis de la muestra o la célula se produce en un punto de tiempo de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 11 minutos, aproximadamente 12 minutos, aproximadamente 13 minutos, aproximadamente 14 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 16 minutos, aproximadamente 17 minutos, aproximadamente 18 minutos, aproximadamente 19 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 21 minutos, aproximadamente 22 minutos, aproximadamente 23 minutos, aproximadamente 24 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 26 minutos, aproximadamente 27 minutos, aproximadamente 28 minutos, aproximadamente 29 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1. 5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2.5 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 24 horas después de administrar el compuesto al sujeto o a la célula.

[001065] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos; y

(i) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos.

[001066] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina.

[001067] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un sexto residuo de lisina.

[001068] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina.

[001069] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un octavo residuo de lisina.

[001070] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un segundo residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina.

[001071] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un segundo residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un sexto residuo de lisina.

[001072] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un segundo residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina.

[001073] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un segundo residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un octavo residuo de lisina.

[001074] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un tercer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina.

[001075] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un tercer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un sexto residuo de lisina.

[001076] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un tercer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina.

[001077] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un tercer residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un octavo residuo de lisina.

[001078] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina.

[001079] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un sexto residuo de lisina.

[001080] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina.

[001081] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende:

(i) ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina; y

(ii) ubiquitinación en un octavo residuo de lisina.

[001082] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina y el segundo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina y el tercer residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer

residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el segundo residuo de lisina y el tercer residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el segundo residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el tercer residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina.

[001083] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina, el segundo residuo de lisina y el tercer residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina, el segundo residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisinas, el tercer residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el segundo residuo de lisina, el tercer residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina.

[001084] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el primer residuo de lisina, el segundo residuo de lisina, el tercer residuo de lisina y el cuarto residuo de lisina.

[001085] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina y el sexto residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina y el séptimo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina y el

octavo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el sexto residuo de lisina y el séptimo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el sexto residuo de lisina y el octavo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el séptimo residuo de lisina y el octavo residuo de lisina.

[001086] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina, el sexto residuo de lisina y el séptimo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina, en el sexto residuo de lisina y el octavo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina, el séptimo residuo de lisina y el octavo residuo de lisina. En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el sexto residuo de lisina, el séptimo residuo de lisina y el octavo residuo de lisina.

[001087] En algunas realizaciones, la ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos comprende ubiquitinación en el quinto residuo de lisina, el sexto residuo de lisina, el séptimo residuo de lisina y el octavo residuo de lisina.

[001043] En algunas realizaciones, el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}). En algunas realizaciones, el segundo residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}). En algunas realizaciones, el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}). En algunas realizaciones, el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}). En algunas realizaciones, el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}). En algunas realizaciones, el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}). En algunas realizaciones, el séptimo residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}). En algunas realizaciones, el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}).

[001044] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina y ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}).

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 100:1 (por ejemplo, al menos aproximadamente 110:1, al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 130:1, al menos aproximadamente 140:1, al menos aproximadamente 150:1, al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:1, al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1, al menos aproximadamente 200:1, al menos aproximadamente 210:1, al menos aproximadamente 220:1, al menos aproximadamente 230:1, al menos aproximadamente 240:1, o al menos aproximadamente 250:1) para ubiquitinación en el primer residuo de lisina a ubiquitinación en el quinto residuo de lisina.

[001045] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un quinto residuo de lisina y ubiquitinación en un sexto residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el quinto residuo de lisina a ubiquitinación en el sexto residuo de lisina.

[001046] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina y ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el séptimo residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90:1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el primer residuo de lisina a ubiquitinación en el séptimo residuo de lisina.

[001047] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 20:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 110:1, al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 130:1, al menos aproximadamente 140:1, al menos aproximadamente 150:1, al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:1, al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1, o al menos aproximadamente 200:1) para ubiquitinación en el primer residuo de lisina a ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001048] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un quinto residuo de lisina y ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, en el que:

(a) el segundo residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}).

(b) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}).

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el segundo residuo de lisina a ubiquitinación en el quinto residuo de lisina.

[001049] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un segundo residuo de lisina y ubiquitinación en un sexto residuo de lisina, en el que:

(a) el segundo residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}).

(b) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el segundo residuo de lisina a ubiquitinación en el sexto residuo de lisina.

[001050] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un segundo residuo de lisina y ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina, en el que:

(a) el segundo residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}).

(b) el séptimo residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al

menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el segundo residuo de lisina a ubiquitinación en el séptimo residuo de lisina.

[001051] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el segundo residuo de lisina es la lisina 595 (K^{595}).

(b) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el segundo residuo de lisina a ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001052] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un segundo residuo de lisina y ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, en el que:

(a) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}).

(b) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}).

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 20:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos

aproximadamente 90:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 110:1, al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 130:1, al menos aproximadamente 140:1, al menos aproximadamente 150:1, al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:1, al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1, o al menos aproximadamente 200:1) para ubiquitinación en el tercer residuo de lisina a ubiquitinación en el quinto residuo de lisina.

[001053] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un tercer residuo de lisina y ubiquitinación en un sexto residuo de lisina, en el que:

(a) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}).

(b) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el tercer residuo de lisina a ubiquitinación en el sexto residuo de lisina.

[001054] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un segundo residuo de lisina y ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina, en el que:

(a) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}).

(b) el séptimo residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al

menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el segundo residuo de lisina a ubiquitinación en el séptimo residuo de lisina.

[001055] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un tercer residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630}).

(b) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 20:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 110:1, al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 130:1, al menos aproximadamente 140:1, al menos aproximadamente 150:1, al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:1, al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1, o al menos aproximadamente 200:1 (por ejemplo, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 150:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 180:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 160:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 140:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 120:1, o de aproximadamente 60:1 a aproximadamente 120:1) para la ubiquitinación en el tercer residuo de lisina a la ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001056] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina y ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, en el que:

(a) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(b) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124}).

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al

menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a ubiquitinación en el quinto residuo de lisina.

[001057] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina y ubiquitinación en un sexto residuo de lisina, en el que:

(a) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(b) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a ubiquitinación en el sexto residuo de lisina.

[001058] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina y ubiquitinación en un séptimo residuo de lisina, en el que:

(a) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(b) el séptimo residuo de lisina es la lisina 319 (K^{319}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos

aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a ubiquitinación en el séptimo residuo de lisina.

[001059] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un cuarto residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(b) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(c) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90: 1 o al menos aproximadamente 100:1) para ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001060] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina, en un tercer residuo de lisina, en un quinto residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630});

(c) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124});

(d) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(e) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 5:1 (por ejemplo, al menos aproximadamente 6:1, al menos aproximadamente 7:1, al menos aproximadamente 8:1, al menos aproximadamente 9:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 11:1, al menos aproximadamente 12:1, al menos aproximadamente 13:1, al menos aproximadamente 14:1, al menos aproximadamente 15:1) para la suma de ubiquitinación en el primer residuo de lisina y ubiquitinación en el tercer residuo

de lisina a la suma de ubiquitinación en el quinto residuo de lisina y ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001061] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina, en un cuarto residuo de lisina, en un quinto residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(c) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124});

(d) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(e) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 5:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 6:1, al menos aproximadamente 7:1, al menos aproximadamente 8:1, al menos aproximadamente 9:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 11:1, al menos aproximadamente 12:1, al menos aproximadamente 13:1, al menos aproximadamente 14:1, al menos aproximadamente 15:1) para la suma de ubiquitinación en el primer residuo de lisina y ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a la suma de ubiquitinación en el quinto residuo de lisina y ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001062] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina, , en un tercer residuo de lisina, en un cuarto residuo de lisina, en un quinto residuo de lisina, en un sexto residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630});

(c) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(d) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124});

(e) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307});

(f) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(g) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 5:1 (*por ejemplo*, al menos aproximadamente 6:1, al menos aproximadamente 7:1, al menos aproximadamente 8:1, al menos aproximadamente 9:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 11:1, al menos aproximadamente 12:1, al menos aproximadamente 13:1, al menos aproximadamente 14:1, al menos aproximadamente 15:1) para la suma de ubiquitinación en el primer residuo de lisina, en el tercer residuo de lisina y

ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina a la suma de ubiquitinación en el quinto residuo de lisina, en el sexto residuo de lisina y ubiquitinación en el octavo residuo de lisina.

[001063] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende ubiquitinación en un primer residuo de lisina, , en un tercer residuo de lisina, en un cuarto residuo de lisina, en un quinto residuo de lisina, en un sexto residuo de lisina y ubiquitinación en un octavo residuo de lisina, en el que:

(a) el primer residuo de lisina es la lisina 504 (K^{504}).

(b) el tercer residuo de lisina es la lisina 630 (K^{630});

(c) el cuarto residuo de lisina es la lisina 647 (K^{647}).

(d) el quinto residuo de lisina es la lisina 124 (K^{124});

(e) el sexto residuo de lisina es la lisina 307 (K^{307});

(f) el octavo residuo de lisina es la lisina 618 (K^{618}); y

(g) el perfil de ubiquitinación se caracteriza por espectro de masas e indica que la suma de ubiquitinación en el primer residuo de lisina, ubiquitinación en el tercer residuo de lisina, y ubiquitinación en el cuarto residuo de lisina es de al menos aproximadamente el 50% (*por ejemplo*, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, o al menos aproximadamente el 75 %) de la ubiquitinación total de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos.

[001088] En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 1:1 (por ejemplo, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 10:1, al menos aproximadamente 15:1, al menos aproximadamente 20:1, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90:1, o al menos aproximadamente 100:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 10:1 a aproximadamente 90:1, aproximadamente 20:1 a aproximadamente 80:1, aproximadamente 30:1 a aproximadamente 70:1, aproximadamente 40:1 a aproximadamente 60:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 90:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 80:1 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 50:1 a aproximadamente 100:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1,

aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 16:1, aproximadamente 17:1, aproximadamente 18:1, aproximadamente 19:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 21:1, aproximadamente 22: 1, aproximadamente 23:1, aproximadamente 24:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 26:1, aproximadamente 27:1, aproximadamente 28:1, aproximadamente 29:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 31:1, aproximadamente 32:1, aproximadamente 33:1, aproximadamente 34:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 36:1, aproximadamente 37:1, aproximadamente 38:1, aproximadamente 39:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 41:1, aproximadamente 42:1, aproximadamente 43:1, aproximadamente 44:1, aproximadamente 45:1, aproximadamente 46:1, aproximadamente 47:1, aproximadamente 48:1, aproximadamente 49:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 51:1, aproximadamente 52:1, aproximadamente 53:1, aproximadamente 54:1, aproximadamente 55:1, aproximadamente 56:1, aproximadamente 57:1, aproximadamente 58:1, aproximadamente 59:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 61:1, aproximadamente 62:1, aproximadamente 63 1, aproximadamente 64:1, aproximadamente 65:1, aproximadamente 66:1, aproximadamente 67:1, aproximadamente 68:1, aproximadamente 69:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 71:1, aproximadamente 72:1, aproximadamente 73:1, aproximadamente 74:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 76:1, aproximadamente 77:1, aproximadamente 78:1, aproximadamente 79:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 81:1, aproximadamente 82:1, aproximadamente 83:1, aproximadamente 84.: 1, aproximadamente 85:1, aproximadamente 86:1, aproximadamente 87:1, aproximadamente 88:1, aproximadamente 89:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 91:1, aproximadamente 92:1, aproximadamente 93:1, aproximadamente 94:1, aproximadamente 95:1, aproximadamente 96:1, aproximadamente 97:1, aproximadamente 98:1, aproximadamente 99:1, o aproximadamente 100: 1))) para (i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos; a ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos.

[001089] En cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal mediante espectrometría de masas de al menos aproximadamente 20:1 (por ejemplo, al menos aproximadamente 25:1, al menos aproximadamente 30:1, al menos aproximadamente 35:1, al menos aproximadamente 40:1, al menos aproximadamente 45:1, al menos aproximadamente 50:1, al menos aproximadamente 55:1, al menos

aproximadamente 65:1, al menos aproximadamente 70:1, al menos aproximadamente 75:1, al menos aproximadamente 80:1, al menos aproximadamente 85:1, al menos aproximadamente 90:1, al menos aproximadamente 100:1, al menos aproximadamente 110:1, al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 130:1, al menos aproximadamente 140:1, al menos aproximadamente 150:1, al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:1, al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1 o al menos aproximadamente 200:1 (por ejemplo, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 150:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 180:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 160:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 140:1, de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 120:1, o de aproximadamente 60:1 a aproximadamente 120:1, (por ejemplo, aproximadamente 20:1, aproximadamente 21:1, aproximadamente 22:1, aproximadamente 23:1, aproximadamente 24:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 26:1, aproximadamente 27:1, aproximadamente 28:1, aproximadamente 29:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 31:1, aproximadamente 32:1, aproximadamente 33:1, aproximadamente 34:1, aproximadamente 35:1, aproximadamente 36:1, aproximadamente 37:1, aproximadamente 38:1, aproximadamente 39:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 41:1, aproximadamente 42:1, aproximadamente 43:1, aproximadamente 44:1, aproximadamente 45:1, aproximadamente 46:1, aproximadamente 47:1, aproximadamente 48:1, aproximadamente 49:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 51:1, aproximadamente 52:1, aproximadamente 53:1, aproximadamente 54:1, aproximadamente 55:1, aproximadamente 56:1, aproximadamente 57:1, aproximadamente 58:1, aproximadamente 59:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 61:1, aproximadamente 62:1, aproximadamente 63:1, aproximadamente 64:1, aproximadamente 65:1, aproximadamente 66:1, aproximadamente 67:1, aproximadamente 68:1, aproximadamente 69:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 71:1, aproximadamente 72:1, aproximadamente 73:1, aproximadamente 74:1, aproximadamente 75:1, aproximadamente 76:1, aproximadamente 77:1, aproximadamente 78:1, aproximadamente 79:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 81:1, aproximadamente 82:1, aproximadamente 83:1, aproximadamente 84:1, aproximadamente 85:1, aproximadamente 86:1, aproximadamente 87:1, aproximadamente 88:1, aproximadamente 89:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 91:1, aproximadamente 92:1, aproximadamente 93:1, aproximadamente 94:1, aproximadamente 95:1, aproximadamente 96:1, aproximadamente 97:1, aproximadamente 98:1, aproximadamente 99:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 101:1, aproximadamente 102:1, aproximadamente 103:1, aproximadamente 104:1, aproximadamente 105:1, aproximadamente 106:1, aproximadamente 107:1, aproximadamente 108:1, aproximadamente 109:1, aproximadamente 110:1, aproximadamente 111:1,

aproximadamente 112:1, aproximadamente 113:1, aproximadamente 114:1, aproximadamente 115:1, aproximadamente 116:1, aproximadamente 117:1, aproximadamente 118:1, aproximadamente 119:1, aproximadamente 120:1, aproximadamente 121:1, aproximadamente 122:1, aproximadamente 123:1, aproximadamente 124:1, aproximadamente 125:1, aproximadamente 126:1, aproximadamente 127:1, aproximadamente 128:1, aproximadamente 129:1, aproximadamente 130:1, aproximadamente 131:1, aproximadamente 132:1, aproximadamente 133:1, aproximadamente 134:1, aproximadamente 135:1, aproximadamente 136:1, aproximadamente 137:1, aproximadamente 138:1, aproximadamente 139:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 141:1, aproximadamente 142:1, aproximadamente 143:1, aproximadamente 144:1, aproximadamente 145:1, aproximadamente 146:1, aproximadamente 147:1, aproximadamente 148:1, aproximadamente 149:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 151:1, aproximadamente 152:1, aproximadamente 153:1, aproximadamente 154:1, aproximadamente 155:1, aproximadamente 156:1, aproximadamente 157:1, aproximadamente 158:1, aproximadamente 159:1, aproximadamente 160:1, aproximadamente 161:1, aproximadamente 162:1, aproximadamente 163:1, aproximadamente 164:1, aproximadamente 165:1, aproximadamente 166:1, aproximadamente 167:1, aproximadamente 168:1, aproximadamente 169:1, aproximadamente 170:1, aproximadamente 171:1, aproximadamente 172:1, aproximadamente 173:1, aproximadamente 174:1, aproximadamente 175:1, aproximadamente 176:1, aproximadamente 177:1, aproximadamente 178:1, aproximadamente 179:1, aproximadamente 180:1, aproximadamente 181:1, aproximadamente 182:1, aproximadamente 183:1, aproximadamente 184:1, aproximadamente 185:1, aproximadamente 186:1, aproximadamente 187:1, aproximadamente 188:1, aproximadamente 189:1, aproximadamente 190:1, aproximadamente 191:1, aproximadamente 192:1, aproximadamente 193:1, aproximadamente 194:1, aproximadamente 195:1, aproximadamente 196:1, aproximadamente 197:1, aproximadamente 198:1, aproximadamente 199:1 o aproximadamente 200:1))) para (i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos; a (ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos.

[001090] En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el perfil de ubiquitinación se caracteriza por una relación de intensidad de señal por espectro de masas de al menos aproximadamente 100:1210 1, (por ejemplo, al menos aproximadamente 110 200 1,:1, 1, 220 al menos aproximadamente 120:1, al menos aproximadamente 1,:1, al menos aproximadamente 1,:1, al menos aproximadamente 150:140 al menos aproximadamente 160:1, al menos aproximadamente 170:130 al menos aproximadamente 180:1, al menos aproximadamente 190:1, al menos aproximadamente 230:103 al menos aproximadamente 1,:1, o al menos aproximadamente 250:1 (p. ej., de aproximadamente 100:1 a

aproximadamente 200:1:1, de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 225:1, o de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 250 (p. ej., aproximadamente 100:1, aproximadamente 101:1, aproximadamente 102:1, aproximadamente 1,:240 aproximadamente 104:1, aproximadamente 105:1, aproximadamente 106:1, aproximadamente 107:1, aproximadamente 108:1, aproximadamente 109:1, aproximadamente 110:1, aproximadamente 111:1, aproximadamente 112:1, aproximadamente 113:1, aproximadamente 114:1, aproximadamente 115:1, aproximadamente 116:1, aproximadamente 117:1, aproximadamente 118:1, aproximadamente 119:1, aproximadamente 120:1, aproximadamente 121:1, aproximadamente 122:1, aproximadamente 123:1, aproximadamente 124:1, aproximadamente 125:1, aproximadamente 126:1, aproximadamente 127:1, aproximadamente 128:1, aproximadamente 129:1, aproximadamente 130:1, aproximadamente 131:1, aproximadamente 132:1, aproximadamente 133:1, aproximadamente 134:1, aproximadamente 135:1, aproximadamente 136:1, aproximadamente 137:1, aproximadamente 138:1, aproximadamente 139:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 141:1, aproximadamente 142:1, aproximadamente 143:1, aproximadamente 144:1, aproximadamente 145:1, aproximadamente 146:1, aproximadamente 147:1, aproximadamente 148:1, aproximadamente 149:1, aproximadamente 150:1, aproximadamente 151:1, aproximadamente 152:1, aproximadamente 153:1, aproximadamente 154:1, aproximadamente 155:1, aproximadamente 156:1, aproximadamente 157:1, aproximadamente 158:1, aproximadamente 159:1, aproximadamente 160:1, aproximadamente 161:1, aproximadamente 162:1, aproximadamente 163:1, aproximadamente 164:1, aproximadamente 165:1, aproximadamente 166:1, aproximadamente 167:1, aproximadamente 168:1, aproximadamente 169:1, aproximadamente 170:1, aproximadamente 171:1, aproximadamente 172:1, aproximadamente 173:1, aproximadamente 174:1, aproximadamente 175:1, aproximadamente 176:1, aproximadamente 177:1, aproximadamente 178:1, aproximadamente 179:1, aproximadamente 180:1, aproximadamente 181:1, aproximadamente 182:1, aproximadamente 183:1, aproximadamente 184:1, aproximadamente 185:1, aproximadamente 186:1, aproximadamente 187:1, aproximadamente 188:1, aproximadamente 189:1, aproximadamente 190:1, aproximadamente 191:1, aproximadamente 192:1, aproximadamente 193:1, aproximadamente 194:1, aproximadamente 195:1, aproximadamente 196:1, aproximadamente 197:1, aproximadamente 198:1, aproximadamente 199:1, aproximadamente 200:1, aproximadamente 201:1, aproximadamente 202:1, aproximadamente 203:1, aproximadamente 204:1, aproximadamente 205:1, aproximadamente 206:1, aproximadamente 207:1, aproximadamente 208:1, aproximadamente 209:1, aproximadamente 210:1, aproximadamente 211:1, aproximadamente 212:1, aproximadamente 213:1, aproximadamente 214:1, aproximadamente 215:1, aproximadamente 216:1, aproximadamente 217:1, aproximadamente 218:1, aproximadamente 219:1, aproximadamente 220:1, aproximadamente 221:1, aproximadamente 222:1, aproximadamente 223:1, aproximadamente 224:1, aproximadamente 225:1, aproximadamente

226:1, aproximadamente 227:1, aproximadamente 228:1, aproximadamente 229:1, aproximadamente 230:1, aproximadamente 231:1, aproximadamente 232:1, aproximadamente 233:1, aproximadamente 234:1, aproximadamente 235:1, aproximadamente 236:1, aproximadamente 237:1, aproximadamente 238:1, aproximadamente 239:1, aproximadamente 240:1, aproximadamente 241:1, aproximadamente 242:1, aproximadamente 243:1, aproximadamente 244:1, aproximadamente 245:1, aproximadamente 246:1, aproximadamente 247:1, aproximadamente 248:1, aproximadamente 249:1, o aproximadamente 250:1)) para (i) ubiquitinación en un primer residuo de lisina, un segundo residuo de lisina, un tercer residuo de lisina, o un cuarto residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos; a (ii) ubiquitinación en un quinto residuo de lisina, un sexto residuo de lisina, un séptimo residuo de lisina, o un octavo residuo de lisina, o cualquier combinación de los mismos.

[001091] En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos comprende la ubiquitinación de cualquier combinación de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el perfil de ubiquitinación de la pluralidad de polipéptidos o fragmentos de los mismos se caracteriza por cualquier combinación de relaciones de intensidad de señal por espectro de masas de las realizaciones descritas en el presente documento.

[001092] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéutica aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con el sujeto antes de administrar el compuesto, o una sal farmacéutica aceptable del mismo.

[001093] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con un sujeto no tratado con el mismo trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6.

[001094] En algunas realizaciones, el STAT6 es de una muestra. En algunas realizaciones, una muestra comprende una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, la muestra comprende un lisado. En algunas realizaciones, la muestra comprende una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC).

[001095] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de degradación de STAT6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto divulgado en el

presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con el sujeto antes de administrar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001096] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de degradación de STAT6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con un sujeto no tratado con el mismo trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6.

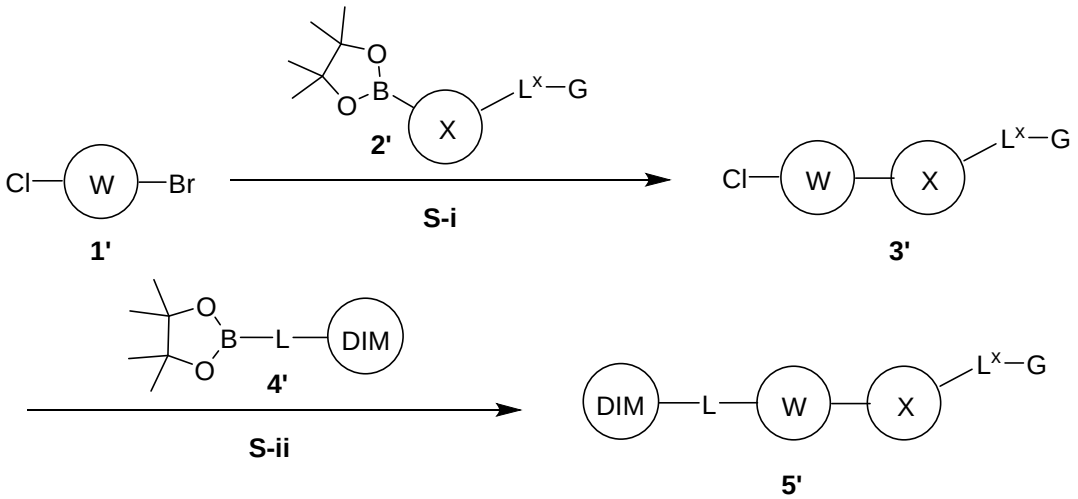
[001097] En algunas realizaciones, el STAT6 es de una muestra. En algunas realizaciones, la muestra comprende una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, la muestra comprende un lisado. En algunas realizaciones, la muestra comprende una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC). En algunas realizaciones, el STAT6 es un polipéptido descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el STAT6 es un polipéptido de una pluralidad de polipéptidos divulgados en el presente documento.

4. Métodos generales de suministro de los presentes compuestos

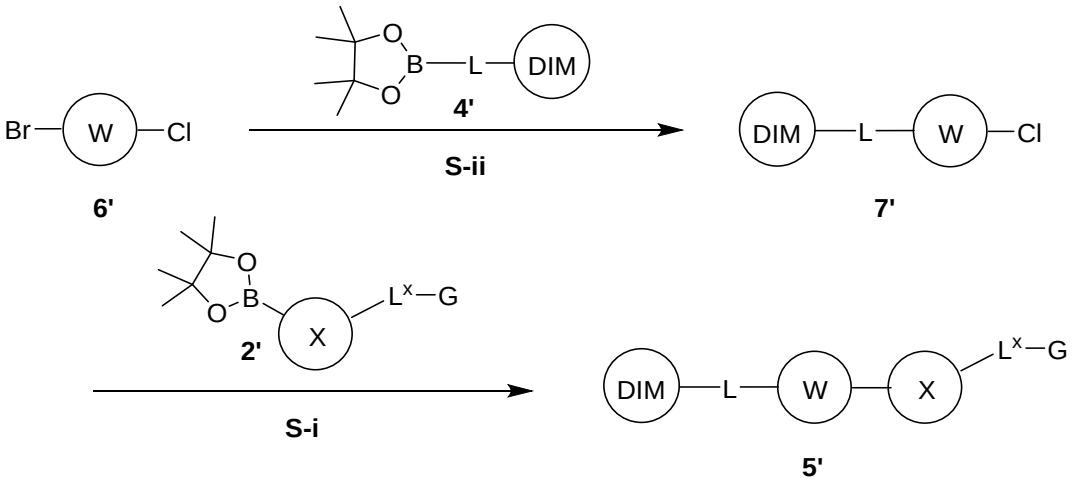
[001098] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o aislarse en general por métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y por métodos descritos en detalle en los Ejemplos, en el presente documento.

[001099] En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención se preparan generalmente de acuerdo con cualquiera de los esquemas expuestos a continuación:

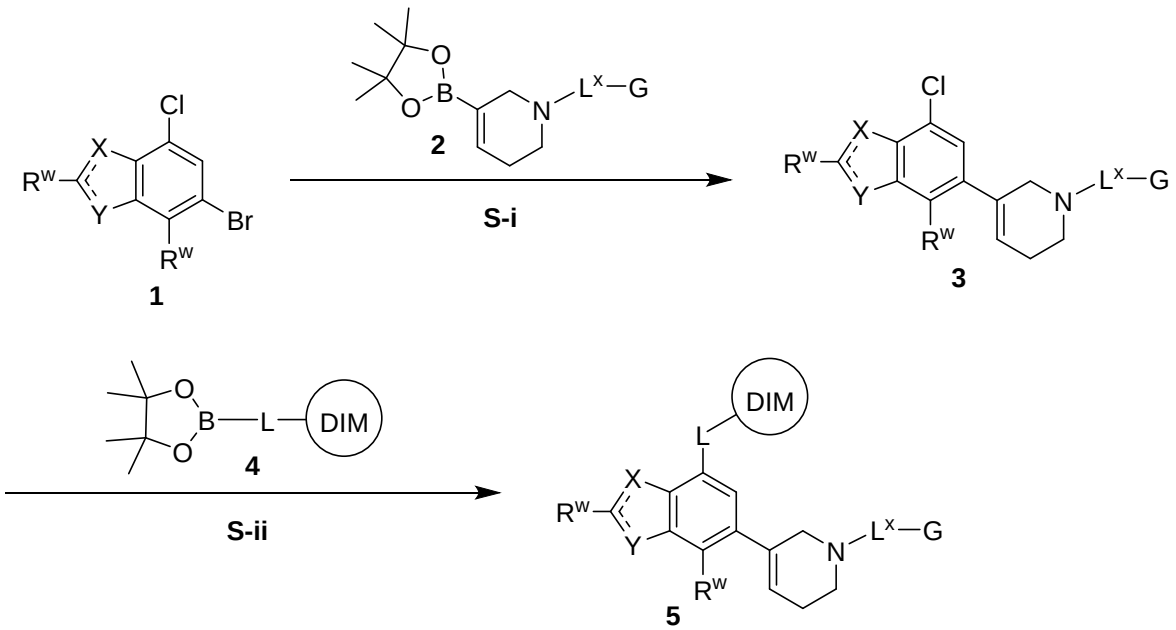
Esquema I



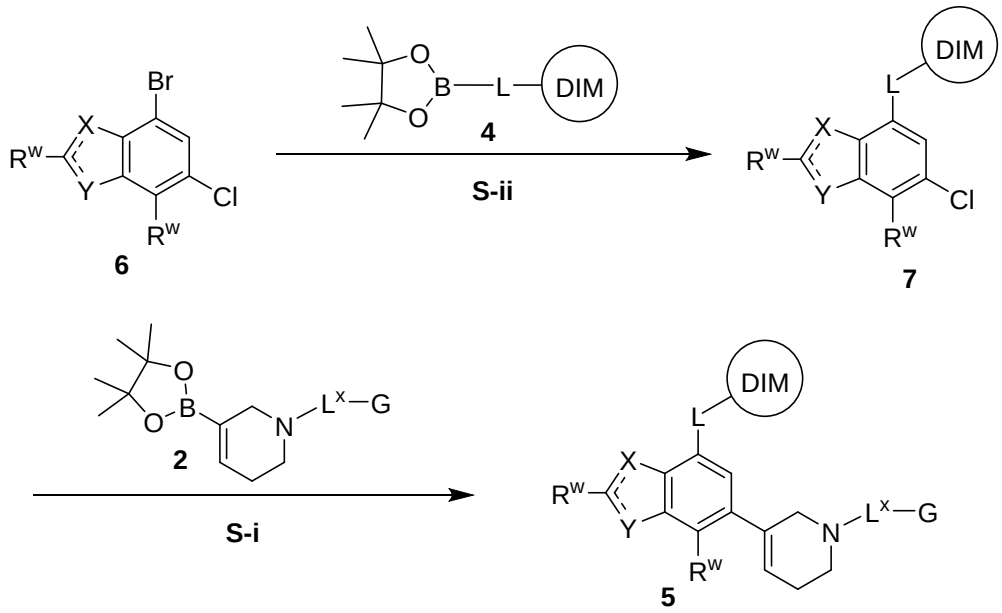
Esquema II



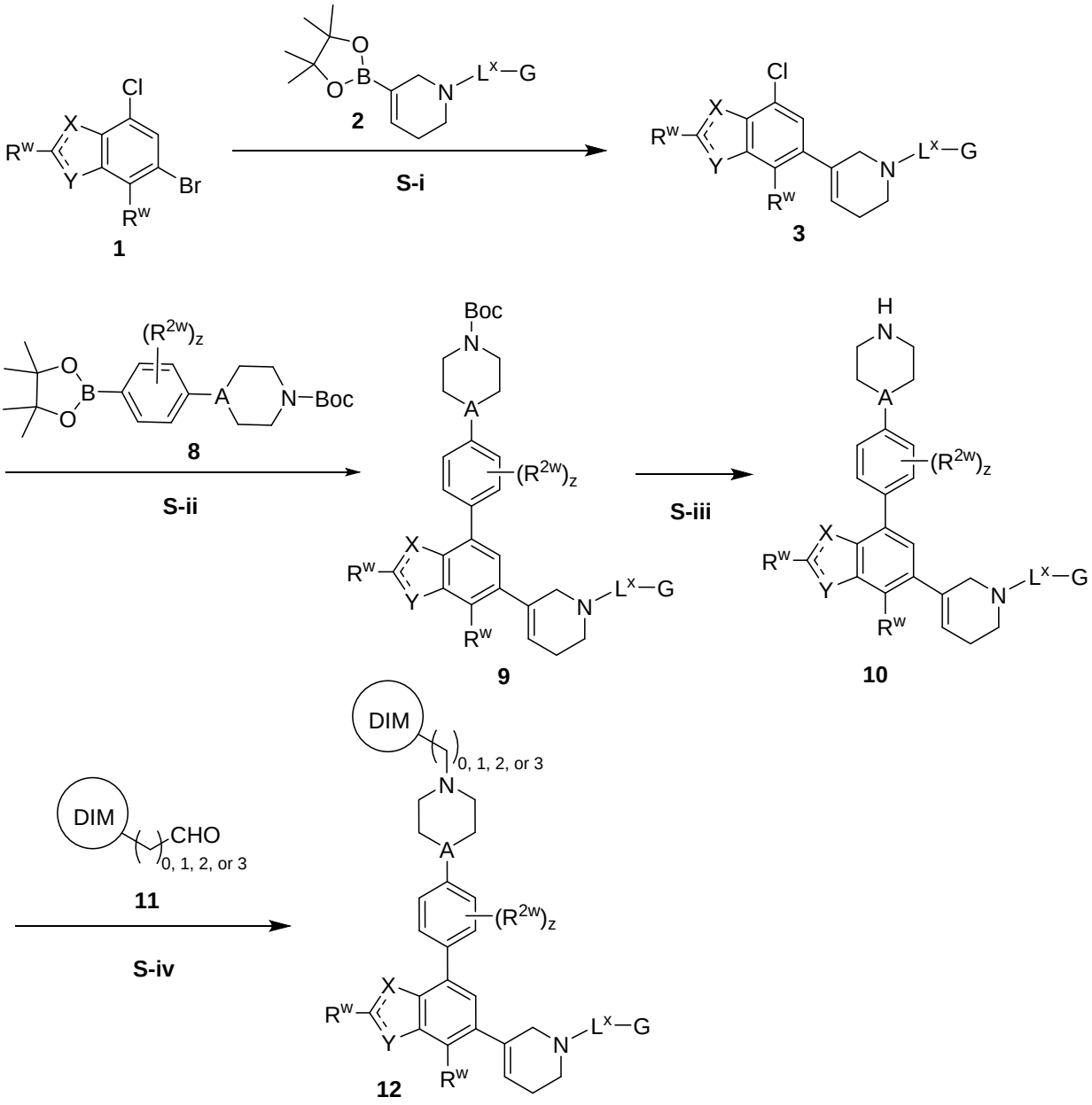
Esquema III



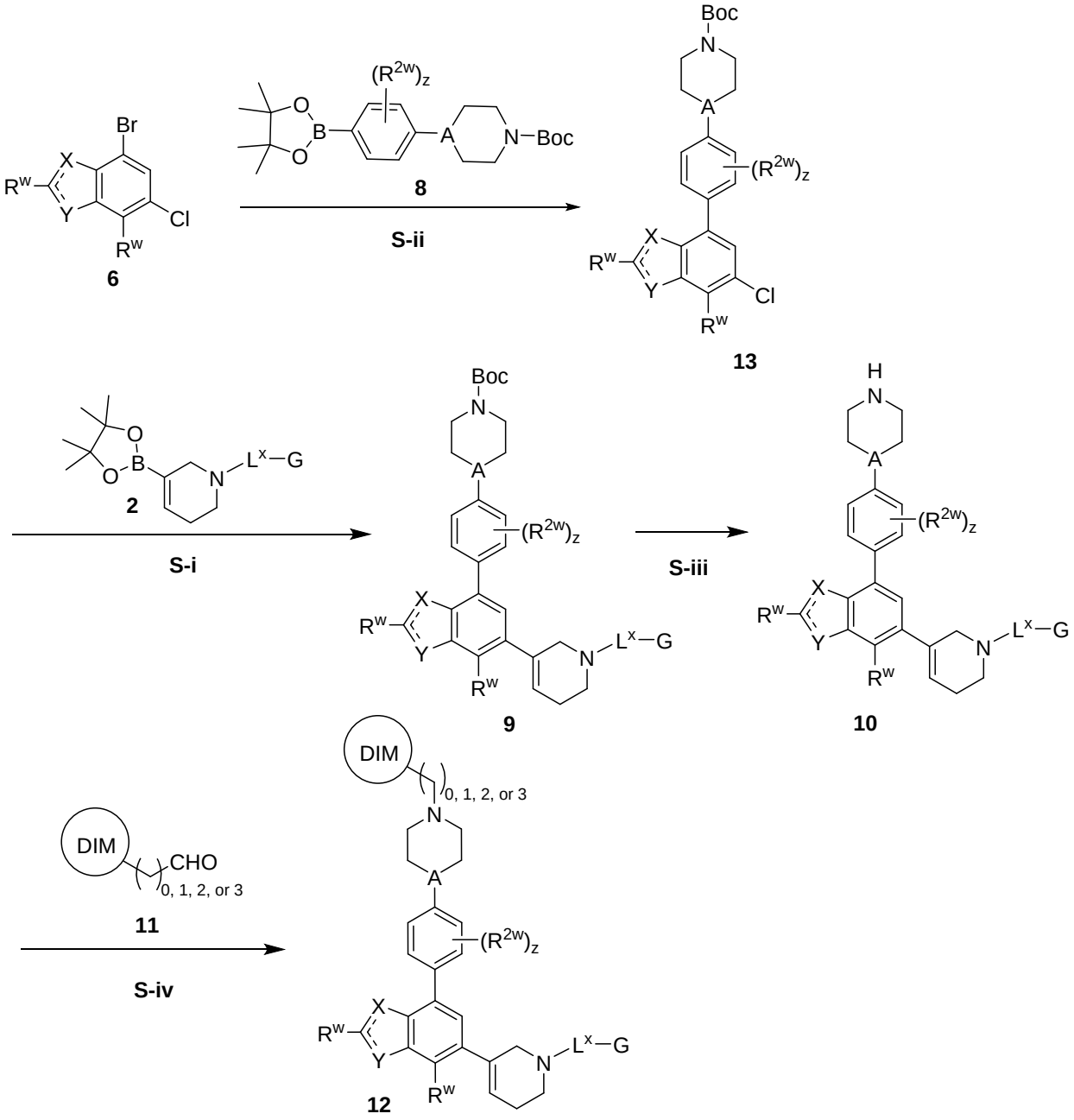
Esquema IV



Esquema V


Cl
X
Y
Br
R^w
1
2
S-i
3
8
S-ii
Boc
A
N
$(R^{2w})_z$
9
S-iii
H
10
DIM
CHO
0, 1, 2, or 3
11
S-iv
12
L^x—G

Esquema VI



[001100] En los esquemas anteriores, cada uno de Anillo W, Anillo X, X, Y, R^w, R^{2w}, L^x, G y z es como se ha definido anteriormente y en clases y subclases como se describe en el presente documento.

[001101] En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar determinados compuestos de fórmula I según los pasos representados en el Esquema I-VI anterior. En algunas realizaciones, el paso S-i comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 1, 1', 7, 7', o 13 con un compuesto de fórmula 2 o 2' en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente. En

algunas realizaciones, el catalizador de paladio incluye un ligando de fosfina (por ejemplo, dppf). En algunas realizaciones, la base es un carbonato (por ejemplo, K_2CO_3 o Cs_2CO_3) o un fosfato (por ejemplo, K_3PO_4). En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla acuosa que incluye un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dioxano). En algunas realizaciones, el paso S-i comprende los compuestos, reactivos y determinaciones descritos en la sección Ejemplos.

[001102] En algunas realizaciones, la etapa S-ii comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 3, 3', 6 o 6' con un compuesto de fórmula 4 o 4' en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente. En algunas realizaciones, el catalizador de paladio incluye un ligando de fosfina (por ejemplo, Xphos). En algunas realizaciones, la base es un carbonato (por ejemplo, K_2CO_3 o Cs_2CO_3) o un fosfato (por ejemplo, K_3PO_4). En algunas realizaciones, el disolvente es una mezcla acuosa que incluye un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dioxano). En algunas realizaciones, el paso S-ii comprende los compuestos, reactivos y determinaciones descritos en la sección Ejemplos.

[001103] En algunas realizaciones, el paso S-iii comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 9 con un ácido en un disolvente. En algunas realizaciones, el ácido es una base inorgánica (por ejemplo, HCl) u orgánica (por ejemplo, TFA). En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DCM). En algunas realizaciones, la etapa S-iii comprende los compuestos, reactivos y condiciones descritos en la sección Ejemplos siguientes.

[001104] En algunas realizaciones, la etapa S-iv comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 10 con un compuesto de fórmula 11 en presencia de un agente reductor en un disolvente. En algunas realizaciones, el agente reductor es un compuesto borohidruro (por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio). En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMSO). En algunas realizaciones, la etapa S-iv comprende los compuestos, reactivos y determinaciones descritos en la sección Ejemplos abajo.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[001105] De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para degradar y/o inhibir de forma medible la proteína STAT6, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto

en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para degradar y/o inhibir de forma medible la proteína STAT6, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, se formula una composición de la presente invención para la administración a un paciente que necesita tal composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para la administración oral a un paciente.

[001106] El término “paciente”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

[001107] La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[001108] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo del mismo con actividad inhibidora o degradadora.

[001109] Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito activo inhibidor o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de la proteína STAT6, o un mutante de la misma.

[001110] Como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito activo degradador o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un degradador de la proteína STAT6, o un mutante de la misma.

[001111] En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado se administra como un profármaco.

[001112] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", como se utiliza en el

presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear, se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión.

[001113] Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. También se pueden usar para los fines de formulación otros tensioactivos habitualmente utilizados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables.

[001114] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluyendo, pero no limitando a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para el uso oral, los portadores habitualmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[001115] Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Éstos se pueden

preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[001116] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

[001117] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicos transdérmicos.

[001118] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[001119] Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica estéril con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

[001120] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[001121] Mucho más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la

presente invención se formulan para la administración oral. Tales formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimentos.

[001122] La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de la administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

[001123] También se debe entender que una dosificación específica y una pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico especialista y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

[001124] Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la degradación y/o inhibición de la actividad de la proteína STAT6.

[001125] Según una realización, la invención se refiere a un método de inhibición o degradación de la actividad de STAT6 o de un mutante del mismo en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[001126] La expresión "muestra biológica", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. En algunas realizaciones, la STAT6 es de una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma de un sujeto.

[001127] La inhibición y/o degradación de la actividad de STAT6, o de un mutante de la misma, en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras y ensayos biológicos.

[001128] Según otra realización, la invención se refiere a un método de degradación y/o inhibición

de la actividad de STAT6, o de un mutante de la misma, en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por STAT6 o un mutante del mismo, en un paciente que lo necesite, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto según la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en el presente documento.

[001129] En algunas realizaciones, la invención descrita en el presente documento proporciona un método para degradar STAT6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con el sujeto antes de administrar el compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la STAT6 es de una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, el STAT6 es el polipéptido descrito en el presente documento.

[001130] En algunas realizaciones, la invención descrita en el presente documento proporciona un método para degradar STAT6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con un sujeto no tratado con el mismo trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6. En algunas realizaciones, la STAT6 es de una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, el STAT6 es el polipéptido descrito en el presente documento.

[001131] En algunas realizaciones, la invención descrita en el presente documento proporciona un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un nivel reducido de STAT6 en relación con el sujeto antes de administrar el compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la STAT6 es de una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, el STAT6 es el polipéptido descrito en el presente documento.

[001132] En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en el que el método da como resultado que el sujeto tenga un

nivel reducido de STAT6 en relación con un sujeto no tratado con el mismo trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6. En algunas realizaciones, la STAT6 es de una muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra biológica se toma del sujeto. En algunas realizaciones, el STAT6 es el polipéptido descrito en el presente documento.

[001133] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como degradador y/o inhibidor de STAT6 o un mutante del mismo, puede ensayarse *in vitro, in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad y/o las consecuencias funcionales subsiguientes de la proteína STAT6 activada o de un mutante de la misma. Otros ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la proteína STAT6. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/STAT6 y determinando la cantidad de radiomarcaje unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición en el que los nuevos inhibidores se incuban con la proteína STAT6 unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como degradador y/o inhibidor de proteínas STAT, o un mutante de las mismas, se exponen en los Ejemplos abajo.

[001134] Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "trata" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o un trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su reaparición.

[001135] Los compuestos proporcionados son degradadores y/o inhibidores de la proteína STAT6 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de la proteína STAT6. Así, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por STAT6 que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001136] Como se utiliza en el presente documento, el término trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediadas por STAT6" significa cualquier enfermedad u otra afección deletérea en la que se sabe que STAT6 o un mutante de la misma desempeñan un papel. En consecuencia, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la gravedad de una o más enfermedades en las que STAT6

o un mutante de la misma, se sabe que desempeñan un papel.

[001137] STAT6 funciona como factor de transcripción para inducir la expresión génica y desempeña un papel importante en la vía de señalización IL-4 / IL-13 y, por lo tanto es fundamental en IL-4 /IL-13 respuestas biológicas mediadas, incluso en tumores malignos humanos (por ejemplo, Patel, B.K.R., et al. "Location of the human stat6 gene to chromosome 12q13. 3–q14. 1, a region implicated in multiple solid tumors." *Genomics* 52.2 (1998): 192-200). Se ha demostrado que la vía de señalización mediada por STAT6 es necesaria para el desarrollo de los linfocitos T colaboradoras de tipo 2 (Th2) y la respuesta inmunitaria Th2, y desempeña un papel fundamental en las respuestas inflamatorias pulmonares Th2, incluida la eliminación de infecciones parasitarias, y en la patogénesis del asma (por ejemplo, Walford, H. H. y Doherty, T. A. "STAT6 and lung inflammation". *Jak-stat* 2.4 (2013): e25301). Se ha descubierto que STAT6 induce la expresión de BCL2L1/BCL-X(L), que es responsable de la actividad antiapoptótica de la IL-4 y ha demostrado desempeñar un papel destacado en la inmunidad adaptativa tal como proporcionar señalización inmunitaria innata en respuesta a la infección vírica (por ejemplo, Chen, H., et al. "Activation of STAT6 by STING is critical for antiviral innate immunity." *Cell* 147.2 (2011): 436-446). Estudios de knockout en ratones han sugerido el papel de STAT6 en la diferenciación de T helper 2 (Th2), la expresión de marcadores de superficie celular y el cambio de clase de las inmunoglobulinas. La activación de la ruta de señalización de STAT6 es necesaria en macrófagos asociados a tumores (TAM) y está implicada en el tratamiento de cánceres y aterosclerosis (por ejemplo, Binnemars-Postma, K., et al "Targeting the Stat6 pathway in tumor-associated macrophages reduces tumor growth and metastatic niche formation in breast cancer." *The FASEB Journal* 32.2 (2018): 969-978; Gong, M., et al. "STAT6 upregulation promotes M2 macrophage polarization to suppress atherosclerosis." *Medical science monitor basic research* 23 (2017): 240). La proteína STAT6 también regula otro factor de transcripción como Gata3, que es un importante regulador de la diferenciación Th2. STAT6 también es necesaria para el desarrollo de células T secretoras de IL-9. STAT6 también está implicado en la señalización de IL4 en células B, y STAT6 determina los niveles de CD20 en la superficie de linfocitos B normales y malignos (p. ej., Sandova, V., et al "IL4-STAT6 signaling induces CD20 in chronic lymphocytic leukemia and this axis is repressed by PI3Kδ inhibitor idelalisib." *haematologica* 106.11 (2021): 2995).

[001138] En algunas realizaciones, los biomarcadores asociados a la vía IL-4/13 incluyen IgE, quimiocina regulada por activación y timo (TARC), CD23, periostina y eisinófilos. El TARC es un biomarcador TH2 sérico y un quimioatrayente para las células TH2. CD23 es un marcador de activación de células B y se correlaciona con el cambio de clase IgE. La periostina es un biomarcador TH2 sérico y una proteína ECM asociada a la remodelación tisular en las enfermedades atópicas.

[001139] En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto dado da lugar a una menor

liberación de TARC inducida por IL-4 en comparación con un nivel de referencia o patrón. En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto proporcionado da lugar a una menor expresión de CD23 inducida por IL-13 en comparación con un nivel de referencia o patrón. En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto dado da lugar a una menor liberación de periostina inducida por IL-13 en comparación con un nivel de referencia o patrón.

[001140] En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto con la condición de que inhiba la liberación de TARC inducida por IL-4. En algunas realizaciones, el tratamiento con un compuesto proporcionado inhibe la expresión de CD23 inducida por IL-13. ISE, el tratamiento con un compuesto con la condición de que inhibe la liberación de periostina inducida por IL-13.

[001141] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en el que el trastorno, enfermedad o afección es un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con las hormonas, un trastorno metabólico, afecciones asociadas al trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo o de crecimiento excesivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada a la muerte celular, una agregación plaquetaria inducida por trombina, una enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno del CNS.

[001142] Las enfermedades y afecciones tratables de conformidad con los métodos de la presente invención incluyen, entre otras, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades víricas, enfermedades autoinmunes, síndromes autoinflamatorios, aterosclerosis, psoriasis, trastornos alérgicos, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación, gota aguda y crónica y artritis gotosa, trastornos neurológicos, síndrome metabólico, trastornos de inmunodeficiencia tales como el SIDA y el VIH, trastornos óseos destructivos, osteoartritis, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas a la muerte celular, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T y trastornos del CNS en un paciente. En una realización, se trata a un paciente humano con un compuesto de la presente invención y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto está presente en una cantidad para degradar y/o inhibir de forma mensurable STAT6 o un mutante del mismo.

[001143] Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, una reducción del daño tisular, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial, la remodelación o la progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las

que es aplicable la presente invención incluyen el asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto el asma intrínseca (no alérgica) como el asma extrínseca (alérgica), el asma leve, el asma moderada, el asma grave, el asma bronquítica, el asma inducida por el ejercicio, el asma ocupacional y el asma exacerbada o inducida tras una infección bacteriana o vírica. El tratamiento del asma también debe entenderse como el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que presenten síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como "bebés con sibilancias", una categoría establecida de pacientes de gran preocupación médica y ahora a menudo identificados como asmáticos incipientes o en fase temprana.

[001144] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad alérgica o inflamatoria en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La enfermedad puede ser una enfermedad pulmonar tal como, por ejemplo, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR), una enfermedad alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad reactiva de las vías respiratorias, rinosinusitis crónica, o esencialmente cualquier otra enfermedad de las vías respiratorias superiores o inferiores que produzca obstrucción del flujo aéreo.

[001145] La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se pondrá de manifiesto por la reducción de la frecuencia o gravedad de la crisis sintomática, por ejemplo, de la crisis asmática aguda o broncoconstrictora, la mejora de la función pulmonar o la mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Puede evidenciarse además por una menor necesidad de otra terapia sintomática, tal como una terapia para restringir o abortar un ataque sintomático cuando ocurre, por ejemplo, un antiinflamatorio o broncodilatador. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en sujetos propensos a "inmersión matutina". La "inmersión matutina" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las 4 y las 6 de la mañana, es decir, a una hora normalmente distante de cualquier tratamiento sintomático del asma administrado previamente.

[001146] En algunas realizaciones, STAT6, a través de su dominio de homología Src 2 (SH2), se recluta a los residuos de fosfotirosina y se fosforila en Tyr641. En algunas realizaciones, STAT6 luego dimeriza mediante interacciones recíprocas de dominio SH2-pTyr641, se transloca al núcleo y participa en la expresión de genes que conducen al asma y a la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR).

[001147] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de asma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001148] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar

un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001149] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de rinitis alérgica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001150] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de asma alérgica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001151] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de enfisema en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001152] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la rinosinusitis crónica (por ejemplo, con poliposis nasal) en un paciente que la necesita, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001153] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la dermatitis atópica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001154] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de COPD en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001155] Los compuestos de la presente invención se pueden usar para otras enfermedades y afecciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención e incluyen la lesión pulmonar aguda (ALI), el síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS), la enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular, otra terapia farmacológica inhalatoria. La invención también se puede aplicar al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, pero no limitándose a, la bronquitis aguda, araquídica, catarral, crupus, crónica o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se puede aplicar la presente invención incluyen la neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, habitualmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis,

ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

[001156] Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que implican una infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), incluyendo la hipereosinofilia, ya que afecta a las vías respiratorias y/o los pulmones, así como, por ejemplo, los trastornos de las vías respiratorias relacionados con los eosinófilos consecutivos o concomitantes al síndrome de Loffler, la neumonía eosinofílica, la infestación parasitaria (en particular por metazoos) (incluida la eosinofilia tropical), la aspergilosis broncopulmonar, la esofagitis, la poliarteritis nodosa (incluido el síndrome de Churg-Strauss), el granuloma eosinofílico y los trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por la reacción a fármacos.

[001157] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la esofagitis eosinofílica en un paciente que la necesita, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001158] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el prurigo nodular en un paciente que lo necesite, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001159] Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel en un paciente que lo necesita, que comprende la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001160] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona entre psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

[001161] Los compuestos de la invención también pueden ser usados para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y una enfermedad inflamatoria en la que las reacciones autoinmunitarias están implicadas o tienen un componente autoinmunitario o etiología, incluidos los trastornos hematológicos autoinmunitarios (p. ej.,

anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulamatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, hepatopatía alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria o colangitis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, enfermedad o fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptoespiriosis renal, glaucoma, enfermedad retiniana, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, restricción del crecimiento fetal, hiperclolesterolemia, cardiopatía, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ecodérmica anhidrosis, enfermedad de Behcet, incontinentia pigmenti, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquial, e inducido por ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, prurigo nodularis, encefalitis, encefalomielitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

[001162] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune seleccionada entre encefalomielitis, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped (aguda y crónica) y otras enfermedades de fibrosis tisular.

[001163] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la(s) neumonía(s) intersticial(es) idiopática(s), incluyendo cualquier tipo de fibrosis pulmonar, ya sea enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad reumática (incluyendo SSc) o FPI propiamente dicha, en un paciente que la necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001164] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse según los métodos de esta invención se selecciona entre gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) y osteoartritis.

[001165] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse según los métodos de esta invención es una enfermedad mediada por TH17 o una enfermedad asociada a TH17. En algunas realizaciones, la enfermedad mediada por TH17 o la enfermedad asociada a TH17 se selecciona entre psoriasis, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa), o enfermedad de injerto contra huésped.

[001166] En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de conformidad con los métodos de la presente invención se selecciona del síndrome de Sjogren, trastornos alérgicos, osteoartritis, afecciones oculares tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal, y enfermedades que afectan a la nariz tales como rinitis alérgica.

[001167] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune o trastorno inflamatorio se selecciona de enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis autoinmune idiopática, enfermedad pulmonar intersticial asociada a fibrosis progresiva, hipertensión arterial pulmonar (PAH), enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (IgG4-RD), rechazo crónico de órganos (por ejemplo, trasplante de pulmón), vasculitis (por ejemplo, vasculitis) y mutaciones de ganancia de función (GOF) de STAT6.

[001168] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar mutaciones de ganancia de función (GOF) de STAT6 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la mutación STAT6 GOF es STAT6VT.

[001169] En algunas realizaciones, las enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse de

conformidad con los métodos de la presente invención incluyen, entre otras, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, fallo cardíaco congestivo, angina de pecho, reoclusión tras angioplastia, reestenosis tras angioplastia, reoclusión tras bypass aortocoronario, reestenosis tras bypass aortocoronario, ictus, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

[001170] En algunas realizaciones, las enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse de conformidad con los métodos de la presente invención incluyen, entre otras, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la isquemia cerebral y las enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, neurotoxicidad por glutamato, hipoxia, epilepsia, tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped.

[001171] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento, prevención o disminución de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

[001172] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que suele producirse en relación con el trasplante. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección que ocurre habitualmente en relación con el trasplante se selecciona entre trasplante de órganos, rechazo de trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra hospedador.

[001173] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, la enfermedad metabólica se selecciona entre diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y obesidad.

[001174] En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad vírica. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por VIH o COVID19.

[001175] En algunas realizaciones, la activación aberrante de STAT6 que puede tratarse de conformidad con los métodos de esta invención es un cáncer humano. En algunas realizaciones, el cáncer humano que puede tratarse de conformidad con los métodos de esta invención incluye tumor benigno o maligno, tumor sólido, tumor líquido, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico, linfomas,

Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma mamario, un carcinoma folicular, un carcinoma indiferenciado, un carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por IL-1, un trastorno impulsado por MyD88, Smoldering de mieloma múltiple indolente, o neoplasias hematológicas (incluyendo leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes).

[001176] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un cáncer seleccionado de glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanomas cutáneos, cáncer de ovario, tumores malignos del sistema nervioso periférico (MPNST), cáncer de páncreas, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) incluido el NSCLCcon mutación EGFR, cáncer urotelial, cáncer de hígado, cáncer de vías biliares, cáncer de riñón, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, y neoplasias hematológicas incluyen linfomas, leucemias, mielomas, neoplasias mieloproliferativas y síndromes mielodisplásicos.

[001177] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada a JAK. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es cáncer, incluidos los caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiosarcoma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia mielógena aguda (AML) o el mieloma múltiple), y cáncer de piel como el linfoma cutáneo de células T (CTCL) y el linfoma cutáneo de células B. Algunos ejemplos de CTCL son el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

[001178] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una neoplasia hematológica seleccionada entre leucemia LGL (células T y NK), linfoma cutáneo de células T (CTCL), linfomas periféricos de células T (PTCL, todos los subtipos incluyendo ALCL), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple y mielofibrosis.

[001179] Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad respiratoria obstructiva, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad vírica o un

trastorno que ocurre habitualmente en relación con el trasplante.

Terapias de combinación

[001180] Dependiendo de la afección o enfermedad particular que se ha de tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, en combinación con compuestos y composiciones de la presente invención. Como se utilizan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[001181] En determinadas realizaciones, una combinación proporcionada, o una composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

[001182] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección divulgada que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y coadministrar, simultánea o secuencialmente, una cantidad eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como aquellos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método incluye la coadministración de un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el método incluye la coadministración de dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, la combinación del compuesto divulgado y el agente o agentes terapéuticos adicionales actúa de forma sinérgica.

[001183] Ejemplos de agentes con los que las combinaciones de esta invención también pueden combinarse incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para el VIH, tales como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson, tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramero (Copaxone®), y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos, tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, Inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

tales como betabloqueantes, inhibidores de la ACE , diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos, y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética, tales como inhibidores del citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir), pirfenidona (Esbriet®), nintedanib (Ofev®), inmunoglobulinas intravenosas, bosentán (Tracleer®), nifedipino (Procardia XL®), sildenafilo (Revatio®), losartán (Cozaar®), iloprost (Ventavis®), nitroglicerina tópica, N-acetilcisteína, terapia antiácida, y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia, tales como la gammaglobulina.

[001184] En determinadas realizaciones, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un agente terapéutico de ARNip.

[001185] Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una terapia de combinación proporcionada, como parte de una pauta de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de una pauta de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[001186] Como se utiliza en el presente documento, el término "combinación", "combinada" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico, simultánea o secuencialmente, en formas farmacéuticas unitarias separadas o juntos en una forma farmacéutica unitaria única.

[001187] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[001188] Se pueden administrar uno o más agentes terapéuticos por separado de un compuesto o composición de la invención, como parte de una pauta de dosificación múltiple. Como alternativa, uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden formar parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto

con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administra como una pauta de dosificación múltiple, uno o más agentes terapéuticos diferentes y un compuesto o composición de la invención se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, por ejemplo, dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 o 24 horas entre sí. En algunas realizaciones, otro u otros agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención se administran como un régimen de dosificación múltiple con un intervalo superior a 24 horas.

[001189] En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto proporcionado, o puede administrarse antes o después de la administración de un compuesto proporcionado. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas antes del agente terapéutico. En otras realizaciones, un compuesto proporcionado puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas o 18 horas después del agente terapéutico.

[001190] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria, trastorno o afección administrando a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno etodolac (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucil (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes «anti-TNF» tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), Agentes «anti-IL-1» como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores anti-Jak como tofacitinib, anticuerpos como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" como abatacept (Orencia®), agentes "anti-IL-6" como tocilizumab

(Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales como tanezumab, anticoagulantes como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión de ácidos biliares como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes como leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®) y flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromolino sódico (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de la proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de la entrada como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de la integrasa como raltegravir (Isentress®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron ®) en combinación con lenalidomida (Revlimid ®), o cualquier combinación(es) de los mismos.

[001191] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la gota que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, probenecid, alopurinol y febuxostat (Uloric®).

[001192] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la

artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y tales como sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos como la hidroxicloroquina (Plaquenil®) y la cloroquina (Aralen®), el metotrexato (Rheumatrex®), las sales de oro como la tioglucosa de oro (Solganal®) tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucil (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" como abatacept (Orencia®) y agentes "anti-IL-6" como tocilizumab (Actemra®).

[001193] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la osteoartritis que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tales como tanezumab.

[001194] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento del lupus que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de acetaminofeno, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, antimaláricos como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®) ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®) y anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

[001195] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de mesalamina (Asacol®) sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión de ácidos biliares como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes como leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot® y anticolinérgicos o antiespasmódicos como diciclomina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides y antibióticos como Flagyl o ciprofloxacino.

[001196] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el asma que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Singulair®, agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®, cromoglicato sódico (Intal®), metilxantinas como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, y anticuerpos IgE como omalizumab (Xolair®).

[001197] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la EPOC que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agonistas beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®,

[001198] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento del VIH que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de la proteasa, tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®) saquinavir (Fortovase® o Invirase®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de la entrada como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®),

inhibidores de la integrasa como raltegravir (Isentress®) y combinaciones de los mismos.

[001199] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una neoplasia hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

[001200] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un tumor sólido que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

[001201] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una neoplasia hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y un inhibidor de la vía de señalización Hedgehog (Hh). En algunas realizaciones, la neoplasia maligna hemática es DLBCL (Ramírez *et al.* "*Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma*", *Leuk. Res*. (2012), publicado en línea el 17 de julio e incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad).

[001202] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorrubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog y combinaciones de los mismos.

[001203] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento del mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de bortezomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización de erizo, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

[001204] En otra realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de clorambucil (Leukeran®),

ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®), fludarabina (Fludara®), cladribina (Leustatin®), rituximab (Rituxan®), un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[001205] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un antagonista de la vía hedgehog. Los inhibidores de la vía hedgehog aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

[001206] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la poli ADP ribosa polimerasa (PARP). En algunas realizaciones, un inhibidor de PARP se selecciona de olaparib (Lynparza®, AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); niraparib (Zejula®, Tesaro); talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[001207] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC). En algunas realizaciones, un inhibidor de HDAC se selecciona de vorinostat (Zolinza®, Merck); romidepsina (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

[001208] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, un inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib (Ibrance®, Pfizer); ribociclib (Kisqali®, Novartis); abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

[001209] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor del ácido fólico. Los inhibidores del ácido fólico aprobados útiles en la presente invención incluyen pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

[001210] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor del receptor 4 de quimiocina CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 que se están estudiando que pueden ser útiles en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

[001211] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[001212] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la arginasa. Los inhibidores de arginasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención

incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que se está estudiando en ensayos clínicos de fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

[001213] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

[001214] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, proteínas expresadas en la superficie celular de células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que se pueden usar en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e Itrio-90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (antiglicolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionado con emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotina (conjugado de fármaco anti-CD30, Adcetris®, Seattle Genetics).

[001215] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico diferente es un inhibidor de la topoisomerasa. Los inhibidores de la topoisomerasa aprobados útiles en la presente invención incluyen irinotecán (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecán (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de la topoisomerasa que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

[001216] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de proteínas antiapoptóticas, tales como BCL-2. Los antiapoptóticos aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (Blincyto®, Amgen). Otros agentes terapéuticos que se dirigen a proteínas apoptóticas que se han sometido a ensayos clínicos y que se pueden usar en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

[001217] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor del receptor de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógenos aprobados útiles en la presente invención incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas/Medivation); los inhibidores aprobados de la síntesis de andrógenos incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor/Ortho); antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degaralix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[001218] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), que interfiere con la síntesis o actividad de los estrógenos. Los SERM aprobados útiles en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli Lilly).

[001219] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la resorción ósea. Un terapéutico aprobado que inhibe la resorción ósea es Denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, previene la unión a su receptor RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos, sus precursores y las células gigantes similares a los osteoclastos, que median la patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Otras terapias aprobadas que inhiben la resorción ósea incluyen los bifosfonatos, tales como el ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

[001220] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico diferente es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras de p53 primarias, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas de supresión de p53 que se están estudiando y que se pueden usar en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido grapado que se une equipotentemente e interrumpe la interacción de MDMX y MDM2 con p53. ALRN-6924 se está evaluando actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y el linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[001221] En algunas realizaciones, otro u otros agentes terapéuticos son inhibidores del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFß). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta que se están estudiando que se pueden usar en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta que se está sometiendo a ensayo en la clínica para el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo el cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, próstata y renal (NCT 02947165). En algunas realizaciones, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que se está estudiando para el melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer de pulmón no microcítico (NCT02581787). Además, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, tal como se describe en Connolly *et al*. (2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978. Un compuesto terapéutico actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA, anteriormente MSB0011459X), que es un compuesto trampa biespecífico anti-PD-L1/TGFß (NCT02699515); y (NCT02517398). M7824 se compone de un anticuerpo IgG1 totalmente humano contra PD-L1 fusionado al dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que actúa como una "trampa" de TGFß.

[001222] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico se selecciona de glembatumumab vedotina-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo antiglicoproteína

NMB (gpNMB) (CR011) unido a MMAE citotóxica. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados a la capacidad de las células cancerosas para metastatizar.

[001223] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un compuesto antiproliferativo. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen a/disminuyen la actividad de una proteína o lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de la gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteosoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hemáticas; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd_6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[001224] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de donepezilo (Aricept®), rivastigmina (Excelon®), galantamina (Razadyne®), tacrina (Cognex®) y memantina (Namenda®).

[001225] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un compuesto de taxano, que provoca la alteración de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. En algunas realizaciones, un compuesto de taxano se selecciona de paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®; Abraxis/Celgene), cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis) y SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[001226] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de nucleósidos o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, la síntesis de proteínas,

la replicación celular o que inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente.

[001227] En algunas realizaciones, un inhibidor de nucleósidos se selecciona de trabectedina (agente alquilante de guanidina, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco del agente alquilante 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck); inyección de citarabina (ara-C, análogo antimetabólico de citidina, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo nucleosídico pirimidínico de citidina, Vidaza®, Celgene); mepesuccinato de omacetaxina (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para el agotamiento de asparagina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Jevtana®, Sanofi-Aventis); capacetrina (inhibidor de la timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado bifuncional de mecloretamina, que se cree que forma enlaces cruzados entre cadenas de ADN, Treanda®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco del análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de la ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo de la desoxicitidina, Clolar®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo nucleosídico a base de timidina e inhibidor de la timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[001228] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de cinasas o un antagonista de VEGF-R. Los inhibidores de VEGF e inhibidores de cinasas aprobados útiles en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche) un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como VEGF Trap (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi). Inhibidores de VEGFR, tales como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); inhibidores de Raf, tales como sorafenib (Nexavar®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech/Roche); inhibidores de MEK, tales como cobimetanib (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); inhibidores de la tirosina cinasa Bcr-Abl, tales como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, BristolMyersSquibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de Her2 y EGFR, tales como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer

Ingelheim); osimertinib (dirigido a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); inhibidores de c-Met y VEGFR2, tales como cabozanitib (Cometriq®, Exelexis); e inhibidores de multicinasa, tales como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); inhibidores de ALK, tales como crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech/Roche); inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, tales como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); e inhibidores del receptor Flt3, tales como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

[001229] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de NSCLC mutante para EGFR en un paciente que lo necesite, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más inhibidores de la cinasa EGFR (por ejemplo, gefitinib, erlotinib, lapatinib, afatinib, osimertinib, brigatinib, etc.).

[001230] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de NSCLC mutante de EGFR en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y erlotinib.

[001231] Otros inhibidores de la cinasa y antagonistas del VEGF-R que están en desarrollo y pueden utilizarse en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaceuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncología); dovitinib (TKI258, Novartis); chiauanib (Chipscreen Biociencias); CEP-11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Corea); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547.632 (Pfizer); foretinib (Exelexis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

[001232] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar el rechazo de trasplantes de órganos o la enfermedad injerto contra huésped que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un esteroide, ciclosporina, FK506, rapamicina, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[001233] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto proporcionado y un inhibidor de BTK, donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre,

encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclonus-mioclonus, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria cálida, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomia, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, también conocido como VIH), diabetes tipo 1, enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a polen de plantas, látex, drogas, alimentos, venenos de insectos, cabello de animal, caspa de animal, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo del injerto crónico, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de zonas marginales extraganglionares de linfocitos B, linfoma de zonas marginales nodal de linfocitos B, linfoma de células del manto, linfoma mediastinal (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular, leucemia de efusión primaria, linfoma de Burkitt, linfoma de mama o linfoma de Burkitt cáncer de próstata o cáncer de mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica), cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, enfermedades del hueso y las articulaciones que conducen a inflamación y dolor articular, destrucción del cartílago y/o hueso, así como recrecimiento y fusión óseos, incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis

psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer óseo, metástasis ósea, un trastorno tromboembólico (p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión tras una angioplastia, reestenosis tras una angioplastia, reoclusión tras una derivación aortocoronaria, reestenosis tras una derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférica, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemadura solar cutánea, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, hepatitis autoinmune idiopática, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, coleocitosis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de las articulaciones degenerativas, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Behcet, escleraderma, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

[001234] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto proporcionado y un inhibidor de PI3K, en el que la enfermedad se selecciona entre un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno angiogénico, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas al trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo o de crecimiento excesivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada a la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T, un trastorno cardiovascular y un trastorno del SNC.

[001235] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto

proporcionado y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona entre tumor benigno o maligno, carcinoma o tumor sólido del cerebro, riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor de cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, neoplasia, neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas (incluyendo, por ejemplo, linfoma no-Hodgkin (NHL) y linfoma de Hodgkin (también denominado enfermedad de Hodgkin)), carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, o leucemia, enfermedades que incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la vía PI3K/PKB está activada anormalmente, asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida o exacerbada tras una infección bacteriana o viral, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada, bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, pero no limitado a, bronquitis aguda, aracnidia, catarral, cruposa, crónica o pitinoide, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, alminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y byssinosis, síndrome de Löffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoana) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacciones a medicamentos, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigo bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz, incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las que las reacciones autoinmunes están implicadas o tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo,

anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de células rojas puras y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, poliocondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, síndrome de Stevens-Johnson, esprue idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos), restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

[001236] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). En algunas realizaciones, un inhibidor de PI3K se selecciona de idelalisib (Zydelig®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (formerly IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Suiza); y TGR1202 (anteriormente RP5230, TG Therapeutics).

[001237] Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se ha de tratar, en las composiciones de la presente invención también puede haber presentes agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección. Como se utilizan en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[001238] También se puede usar ventajosamente un compuesto de la presente invención en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen a/disminuyen la actividad de una proteína o lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de la gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de la metionina

aminopeptidasa; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteosoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hemáticas; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[001239] La expresión "inhibidor de la aromatasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. La expresión incluye, pero no se limita a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se comercializa con el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa con el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, tales como tumores de mama.

[001240] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la absorción de glucosa. En algunas realizaciones, un inhibidor de mTOR es everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

[001241] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un inhibidor de la aromatasa. En algunas realizaciones, un inhibidor de la aromatasa se selecciona de exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazol (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

[001242] El término "antiestrógeno", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el

nombre comercial Evista™. El fulvestrant se puede administrar con el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterápico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores de estrógeno positivos, tales como tumores de mama.

[001243] El término "antiandrógeno", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (Casodex™). La expresión "agonista de gonadorelina", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se puede administrar con el nombre comercial Zoladex™.

[001244] La expresión "inhibidor de la topoisomerasa I", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. El irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Camptosar™. El topotecán se comercializa con el nombre comercial Hycamptin™.

[001245] La expresión "inhibidor de la topoisomerasa II", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita, antraciclinas tales como doxorrubicina (incluyendo la formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial Etopophos™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol. La doxorrubicina se comercializa con el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. La epirrubicina se comercializa con el nombre comercial Farmorubicin™. La idarubicina se comercializa con el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial Novantron.

[001246] La expresión "agente activo de microtúbulos" se refiere a compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtúbulos que incluyen, pero no se limitan a, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolidas; cochicina y epotilonas y derivados de las mismas. El paclitaxel se comercializa con el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial Vinblastin R.P™. El sulfato de vincristina se comercializa con el nombre comercial Farmistin™.

[001247] La expresión "agente alquilante", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial

Holoxan™.

[001248] La expresión "inhibidores de la histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no se limita, el ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA).

[001249] La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar™.

[001250] La expresión "compuesto de platino", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Carboplat™. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Eloxatin™.

[001251] El término "inhibidor de Bcl-2", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos con actividad inhibidora frente a la proteína del linfoma de células B 2 (Bcl-2), incluidos, entre otros, ABT-199, ABT-731, ABT-737 apogosipol, inhibidores pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores duales Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos de la misma; véase WO2008118802), navitoclax (y sus análogos, véase US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y sus análogos, véase WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan) y venetoclax. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un agente terapéutico de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

[001252] La expresión "compuestos que se dirigen a/disminuyen una actividad proteína o lípido cinasa; o una actividad proteína o lípido fosfatasa; o compuestos antiangiogénicos adicionales", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de proteína tirosina cinasas y/o serina y/o treonina cinasas o inhibidores de lípido cinasas, tales como a) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento

similar a insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasa del receptor Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasa del receptor AxI; f) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Ret; g) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Kit/SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de las tirosina cinasas del receptor C-kit, que forman parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de tirosina cinasas del receptor c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tales como imatinib; i) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, cinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la proteína cinasa C (PKC) y de la familia Raf de serina/treonina cinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK), incluyendo derivados de estaurosporina, tales como midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; llmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina cinasas, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteína tirosina cinasas que incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirofostina tal como Tirofostina A23/RG-50810; AG 99; Tirofostina AG 213; Tirofostina AG 1748; Tirofostina AG 490; Tirofostina B44; enantiómero de Tirofostina B44 (+); Tirofostina AG 555; AG 494; Tirofostina AG 556, AG957 y adafostina (éster adamantílico del ácido 4-{[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de tirosina cinasas receptoras ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de

la familia de tirosina cinasas receptoras de EGF, tales como receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se une a HGF, n) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluyendo, pero sin limitarse a, PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad cinasa de la PI3 cinasa (PI3K), incluyendo, pero no limitando a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de las vías de la proteína hedgehog (Hh) o del receptor smoothened (SMO), incluyendo, pero no limitando a, ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

[001253] Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[001254] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un antagonista del factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), o del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®; Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen cetuximab (Erbitux®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (que se dirige a EGFR activado, Tagrisso®, AstraZeneca).

[001255] La expresión "inhibidor de PI3K", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas de la familia de la fosfatidilinositol-3-cinasa, incluyendo, pero no se limita a, PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765 y idelalisib.

[001256] La expresión "inhibidor de BTK", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de Bruton (BTK), incluyendo, pero no se limita a, AVL-292 e ibrutinib.

[001257] El término "inhibidor de SYK", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, entre otros, compuestos con actividad inhibidora contra la tirosina quinasa del bazo (SYK), incluidos, entre otros, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

[001258] En WO2008039218 y WO2011090760, cuya totalidad se incorpora al presente documento por referencia, pueden encontrarse otros ejemplos de compuestos inhibidores de la BTK y de afecciones que pueden tratarse con tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención.

[001259] En WO2003063794, WO2005007623 y WO2006078846, cuya totalidad se incorpora al presente documento por referencia, pueden encontrarse otros ejemplos de compuestos inhibidores de SYK y afecciones tratables con tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención.

[001260] En WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 y WO2007044729 se pueden encontrar otros ejemplos de compuestos inhibidores de PI3K y de afecciones tratables con tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención, la totalidad de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia.

[001261] En WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 y WO2007070514, cuya totalidad se incorpora al presente documento por referencia, pueden encontrarse otros ejemplos de compuestos inhibidores de JAK y afecciones tratables con tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención.

[001262] Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido cinasas, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

[001263] Los ejemplos de inhibidores del proteasoma útiles para su uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, bortezomib, disulfiram, epigalocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770 y MLN9708.

[001264] Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[001265] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoico, α, γ o δ-tocoferol o α, γ o δ-tocotrienol.

[001266] La expresión inhibidor de la ciclooxigenasa, como se utiliza en el presente documento,

incluye, pero no se limitan a, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

[001267] La expresión "bifosfonatos", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico se comercializa con el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico se comercializa con el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludrónico se comercializa con el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico se comercializa con el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico se comercializa con el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico se comercializa con el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico se comercializa con el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico se comercializa con el nombre comercial Zometa™. La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

[001268] La expresión "inhibidor de la heparanasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. La expresión incluye, pero no se limita a, PI-88. La expresión "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una linfocina o interferones.

[001269] La expresión "inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras", tales como H-Ras, K-Ras o N-Ras, como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa" tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). La expresión "inhibidor de la telomerasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, tales como la telomestatina.

[001270] La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero no se limitan a, bengamida o un derivado de la misma.

[001271] La expresión "inhibidor del proteasoma", como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos

que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteosoma incluyen, pero no se limitan a, bortezomib (Velcade™); carfilzomib (Kyprolis®, Amgen); e ixazomib (Ninlaro®, Takeda) y MLN 341.

[001272] La expresión "inhibidor de la metaloproteinasa de matriz" o (inhibidor de "MMP"), como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limitan a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos del colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético del hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

[001273] La expresión "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hemáticas", como se utiliza en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina cinasas similares a FMS, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina cinasa similares a FMS (Flt- 3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la cinasa del linfoma anaplásico.

[001274] Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina cinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de cinasas receptoras Flt-3R, tales como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[001275] La expresión "inhibidores de HSP90", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limitan a, compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, se dirigen a, disminuyen o inhiben las proteínas clientes HSP90 a través de la vía del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

[001276] La expresión "anticuerpos antiproliferativos", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[001277] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapias convencionales para la leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la AML. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil

transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino y PKC412.

[001278] Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado de 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo purínico de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como el butirato de sodio y el ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Los inhibidores de HDAC específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en el documento US 6,552,065 que incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina, como se utilizan en el presente documento, se refieren a compuestos que se dirigen a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tales como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. La expresión "radiación ionizante", mencionada anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento, significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, radioterapia, y se conoce en la técnica. Véase Hellman, *Principles of Radiation Therapy*, *Cancer*, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita *et al*., Eds., 4.ª Edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993).

[001279] También se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de la ribonucleótido reductasa. La expresión "aglutinantes de EDG", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. La expresión "inhibidores de la ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos pirimidínicos o púricos que incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra LLA) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente derivados de hidroxiurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

[001280] También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668;

bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tales como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgGI VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

[001281] La terapia fotodinámica, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una terapia que usa determinados productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero sódico.

[001282] Los esteroides angiostáticos, como se utilizan en el presente documento, se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxiprogesterona, corticoesterona, desoxicorticoesterona, testosterona, estrona y dexametasona.

[001283] Los implantes que contienen corticoesteroides se refieren a compuestos tales como fluocinolona y dexametasona.

[001284] Otros compuestos quimioterápicos incluyen, pero no se limitan, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfocinas o interferones; derivados de oligonucleótidos u oligonucleótidos antisentido; ARNsh o ARNip; o compuestos diversos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

[001285] Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación necesaria o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después del otro fármaco. En consecuencia, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo, estando dicho compuesto de la invención y dicho fármaco en la misma o diferente composición farmacéutica.

[001286] Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular, glucocorticoesteroides tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos; antagonistas de LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057,

SB 209247; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering- Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A2a; antagonistas de A2b; y agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi) y glicopirrolato.

[001287] Los fármacos antihistamínicos adecuados incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina.

[001288] Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo CCR-1 , CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1 , CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH- 55700 y SCH-D, y antagonistas de Takeda tales como N-[[4-[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-pirano-4-cloruro de amonio (TAK-770).

[001289] La estructura de los compuestos activos identificados mediante números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio de referencia "*The Merck Index*" o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo, Publicaciones mundiales de IMS).

[001290] También se puede usar un compuesto de la presente invención en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado se utiliza como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que presentan poca sensibilidad a la radioterapia.

[001291] Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, tomando la posible terapia de combinación la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos escalonados o administrados independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención

puede por otro lado o además administrarse especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes de riesgo.

[001292] Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de una pauta de dosificación múltiple. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de una pauta de dosificación múltiple, los dos agentes activos se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[001293] Como se utiliza en el presente documento, el término "combinación", "combinada" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico, simultánea o secuencialmente, en formas farmacéuticas unitarias separadas o juntos en una forma farmacéutica unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma farmacéutica unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[001294] La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se deben formular de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0.01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[001295] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será inferior a la necesaria en una monoterapia que utiliza sólo ese agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosificación de entre 0.01-1000 μg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[001296] La cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos presentes en las composiciones de la presente invención no puede ser mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad

de uno o más de otros agentes terapéuticos en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En algunas realizaciones, uno o más de otros agentes terapéuticos se administran a una dosificación de aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % de la cantidad administrada normalmente para ese agente. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "administrado normalmente" se refiere a la cantidad que un agente terapéutico aprobado por la FDA se suministra para la dosificación según el prospecto de la etiqueta de la FDA.

[001297] Los compuestos de la presente invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasas. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención.

Agentes de inmunooncología de ejemplo

[001298] En algunas realizaciones, uno o más de otro agente terapéutico es un agente inmunooncológico. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "un agente inmunooncológico" se refiere a un agente que es eficaz para potenciar, estimular y/o regular positivamente las respuestas inmunitarias en un sujeto. En algunas realizaciones, la administración de un agente inmunooncológico con un compuesto de la invención tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de un cáncer.

[001299] Un agente inmunooncológico puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes biológicos de inmunooncología incluyen, pero no se limitan, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas realizaciones, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, un anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

[001300] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es (i) un agonista de un receptor estimulador (incluyendo uno coestimulador) o (ii) un antagonista de una señal inhibidora (incluyendo una

coinhibidora) en linfocitos T, dando como resultado ambos la amplificación de las respuestas de linfocitos T específicas de antígeno.

[001301] Determinadas moléculas estimuladoras e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimuladores o coinhibidores es la familia de TNF de moléculas que se unen a miembros de la familia de receptores de TNF afines, que incluye CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[001302] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una citocina que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de linfocitos T, para estimular una respuesta inmunitaria.

[001303] En algunas realizaciones, una combinación de un compuesto de la invención y un agente inmunooncológico puede estimular las respuestas de linfocitos T. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, inhibidores de punto de control inmunitario) tal como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[001304] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de receptores inhibidores en linfocitos NK o un agonista de receptores activadores en linfocitos NK. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

[001305] En algunas realizaciones, un agente inmuno-oncológico es un agente que inhibe o depleta macrófagos o monocitos, incluyendo pero no limitado a antagonistas de CSF-1R tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R incluyendo RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[001306] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de agentes agonistas que ligan receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueantes que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean el acoplamiento del receptor inhibidor (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), agotan o inhiben Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante agotamiento de perlas anti-CD25 *ex vivo*), inhiben enzimas metabólicas tales como IDO, o revierten/evitan la energía o el agotamiento de linfocitos T) y agentes que desencadenan la activación inmunitaria innata y/o la inflamación en los sitios tumorales.

[001307] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, un anticuerpo antagonista de CTLA-4 es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

[001308] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-1 se administra por infusión. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de muerte programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo antagonista de PD-1. En algunas realizaciones, un anticuerpo antagonista de PD-1 es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab) o MEDI-0680 (AMP-514; documento WO2012/145493). En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) condensado con la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

[001309] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo antagonista de PD-L1. En algunas realizaciones, un anticuerpo contra PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) y MSB0010718C (WO2013/79174).

[001310] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas realizaciones, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo antagonista de LAG-3. En algunas realizaciones, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[001311] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD137 (4-1BB). En algunas realizaciones, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas realizaciones, un anticuerpo contra CD137 es urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).

[001312] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de GITR. En algunas realizaciones, un agonista de GITR es un anticuerpo agonista de GITR. En algunas realizaciones, un anticuerpo GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) o MK-4166 (WO11/028683).

[001313] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de la indolamina (2,3)-dioxigenasa (IDO). En algunas realizaciones, un antagonista de IDO se selecciona entre epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS: F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); una enzima que descompone la cinurenina (Kynase, Kyn Therapeutics); y NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[001314] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de OX40. En algunas realizaciones, un agonista de OX40 es un anticuerpo agonista de OX40. En algunas realizaciones, un anticuerpo OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

[001315] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de OX40L. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es un anticuerpo antagonista de OX40. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L es RG-7888 (WO06/029879).

[001316] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD40. En algunas realizaciones, un agonista de CD40 es un anticuerpo agonista de CD40. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un antagonista de CD40. En algunas realizaciones, un antagonista de CD40 es un anticuerpo antagonista de CD40. En algunas realizaciones, un anticuerpo contra CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

[001317] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agonista de CD27. En algunas realizaciones, un agonista de CD27 es un anticuerpo agonista de CD27. En algunas realizaciones, un anticuerpo contra CD27 es varlilumab.

[001318] En algunas realizaciones, un agente inmuno-oncológico es MGA271 (a B7H3) (WO11/109400).

[001319] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab o tremelimumab.

[001320] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar linfocitos T activados reactivos a tumores y se ha demostrado en ensayos clínicos que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número cada vez mayor de histologías tumorales, incluyendo algunos tipos tumorales que convencionalmente no se han considerado sensibles a la inmunoterapia. Véase, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha mostrado potencial para mejorar la supervivencia global en pacientes con CCR que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

[001321] En algunas realizaciones, el agente terapéutico inmunomodulador induce específicamente la apoptosis de células tumorales. Los agentes terapéuticos inmunomoduladores aprobados que se pueden usar en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); mebutato de ingenol (Picato®, LEO Pharma).

[001322] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una vacuna contra el cáncer. En algunas realizaciones, la vacuna contra el cáncer se selecciona de sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico asintomático o mínimamente sintomático resistente a la castración (refractario a hormonas); y talimogén laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, anteriormente conocido como T-VEC), una terapia vírica oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en el melanoma. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de una terapia vírica oncolítica tal como pexastimogén devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina cinasa (TK-) diseñado para expresar GM-CSF, para carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus huérfano entérico respiratorio (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluyendo el cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma de páncreas (NCT00998322); y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, anteriormente conocido como ColoAd1), un adenovirus diseñado para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de linfocitos T, en el cáncer de ovario (NCT02028117); tumores epiteliales metastásicos o avanzados tales como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036);

ONCOS-102 (Targovax/anteriormente Oncos), un adenovirus modificado por ingeniería genética para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); se estudiaron GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia diseñados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucoronidasa o beta-gal/simportador de yoduro de sodio humano (hNIS), respectivamente, en carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus modificado por ingeniería genética para expresar GM-CSF, en el cáncer de vejiga (NCT02365818).

[001323] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de JX-929 (SillaJen/anteriormente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en TK y factor de crecimiento vaccinia modificado por ingeniería genética para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina en el fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/anteriormente Oncos), agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos a mutaciones de RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus modificado por ingeniería genética designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics), un virus de la estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que se puede modificar adicionalmente por ingeniería genética para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de linfocitos T $CD8^+$ específica de antígeno.

[001324] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un linfocito T modificado por ingeniería genética para expresar un receptor de antígeno quimérico o CAR. Los linfocitos T modificados por ingeniería genética para expresar dicho receptor de antígeno quimérico se denominan linfocitos T-CAR.

[001325] Se han construido CAR que consisten en dominios de unión, que pueden derivar de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena sencilla (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de la superficie celular, fusionados a endodominios que son el extremo funcional del receptor de linfocitos T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Tras la unión al antígeno, tales CAR se unen a vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo de TCR.

[001326] Por ejemplo, en algunas realizaciones la célula CAR-T es una de las descritas en la Patente estadounidense 8.906.682 (junio; por la presente se incorpora por referencia en su totalidad), que divulga células CAR-T diseñadas para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo receptor de antígeno de células T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en el linfocito T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento de antígeno basándose en la especificidad de

unión a antígeno. En el caso de CD19, el antígeno se expresa en células B malignas. Actualmente hay en progreso más de 200 ensayos clínicos que emplean T-CAR en una amplia gama de indicaciones. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[001327] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulado es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico γ (RORγt). RORγt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y el mantenimiento de subconjuntos efectores de Tipo 17 de linfocitos T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como en la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17 tales como las células NK. En algunas realizaciones, un activador de RORγt es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

[001328] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor de tipo Toll (TLR). Los activadores adecuados de TLR incluyen un agonista o activador de TLR9 tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que se está estudiando para linfomas de células B, foliculares y otros (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que se pueden usar en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que se está estudiando para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02124850) y cáncer de ovario (NCT02431559).

[001329] Otros agentes inmunooncológicos que se pueden usar en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

[001330] En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador se selecciona de elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor de tipo Toll, y un activador de RORγt.

[001331] En algunas realizaciones, un agente terapéutico inmunoestimulador es la interleucina 15 humana recombinante (rhIL-15). rhIL-15 se ha sometido a ensayo en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y leucemias (NCT02689453). En algunas realizaciones, un agente inmunoestimulador es interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12). En algunas realizaciones, un agente inmunoterápico basado en IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena complejada con la cadena alfa del receptor de IL-15 de proteína de unión a IL-15 soluble

(IL15:sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de Fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas realizaciones, una interleucina 12 humana recombinante (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 o NCT02542124.

[001332] En algunas realizaciones, un agente inmuno-oncológico se selecciona de entre los descritos en Jerry L. Adams et al., «Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,» Cancer Therapy 2015, Vol. 14, páginas 603-622, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los ejemplos descritos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams et al. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una molécula pequeña dirigida a una diana inmunooncológica seleccionada de aquellas enumeradas en la Tabla 2 de Jerry L. Adams *et. AL*. En algunas realizaciones, un agente inmuno-oncológico es un agente de molécula pequeña seleccionado de los enumerados en la Tabla 2 de Jerry L. Adams et al.

[001333] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico se selecciona de los agentes inmunooncológicos de molécula pequeña descritos en Peter L. Toogood, "*Small molecule immuno-oncology therapeutic agents*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2018, Vol. 28, páginas 319-329, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un agente dirigido a las vías descritas en Peter L. Toogood.

[001334] En algunas realizaciones, un agente inmuno-oncológico se selecciona de entre los descritos en Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®). En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífica CD19/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífica EGFR/CD3. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®) activa los linfocitos T. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®) activa los linfocitos T, que liberan citocinas que inducen la regulación positiva de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en células espectadoras. En algunas realizaciones, una construcción de anticuerpo biespecífico acoplador de linfocitos T (BiTE®) activa los linfocitos T, lo que da como resultado la lisis de células espectadoras inducida. En algunas realizaciones, las células espectadoras están en tumores sólidos. En algunas realizaciones, las células espectadoras que se lisan están próximas a los linfocitos T activados por BiTE®. En alguna realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas

negativas para antígenos asociados a tumores (TAA). En alguna realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas para EGFR. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un linfocito T infiltrante de tumores expandido *ex vivo*. En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es una construcción de anticuerpo biespecífico o receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conectan directamente los linfocitos T con antígenos de superficie asociados a tumores (TAA).

Inhibidores de punto de control inmunitario de ejemplo

[001335] En algunas realizaciones, un agente inmunooncológico es un inhibidor de punto de control inmunitario como se describe en el presente documento.

[001336] La expresión "inhibidor de punto de control", como se utiliza en el presente documento, se refiere a agentes útiles para evitar que las células cancerosas eviten el sistema inmunitario del paciente. Uno de los principales mecanismos de subversión de la inmunidad antitumoral se conoce como "agotamiento de linfocitos T", que da como resultado la exposición crónica a antígenos que ha conducido a una regulación positiva de los receptores inhibidores. Estos receptores inhibidores sirven como puntos de control inmunitario con el fin de prevenir reacciones inmunitarias incontroladas.

[001337] PD-1 y receptores coinhibidores tales como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, atenuador de linfocitos B y T (BTLA; CD272), inmunoglobulina de linfocitos T y dominio de mucina 3 (Tim-3), gen 3 de activación de linfocitos (Lag-3; CD223), y otros con frecuencia se denominan reguladores de punto de control. Actúan como "guardianes" moleculares que permiten que la información extracelular dicte si debe continuar la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular.

[001338] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control inmunitario es un anticuerpo contra PD-1. PD-1 se une al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibidor PDL-1, anulando de este modo la capacidad de los tumores para suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral del hospedador.

[001339] En un aspecto, el inhibidor de punto de control es un agente terapéutico biológico o una molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor de punto de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo totalmente humano, una proteína de fusión o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor de punto de control inhibe una proteína de punto de control seleccionada de la familia de ligandos CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una

combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor del punto de control interactúa con un ligando de una proteína de punto de control seleccionada de la familia de ligandos CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto, el inhibidor del punto de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de linfocitos T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC).

[001340] Los inhibidores de punto de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de manera estadísticamente significativa las vías inhibidoras del sistema inmunitario. Tales inhibidores pueden incluir inhibidores de molécula pequeña o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen y bloquean o inhiben receptores de punto de control inmunitario o anticuerpos que se unen a ligandos de receptores de punto de control inmunitario y los bloquean o inhiben. Las moléculas de punto de control ilustrativas que pueden ser diana para bloqueo o inhibición incluyen, pero sin limitación, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (pertenece a la familia de moléculas CD2 y se expresa en todos los linfocitos NK, γδ y T $CD8^+$ (αβ) de memoria), CD160 (también conocido como BY55), CGEN-15049, cinasas CHK 1 y CHK2, A2aR y diversos ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, pero no se limitan a, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores de punto de control incluyen anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, otras proteínas de unión, agentes terapéuticos biológicos o moléculas pequeñas, que se unen y bloquean o inhiben la actividad de uno o más de CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049. Los inhibidores de punto de control inmunitario ilustrativos incluyen Tremelimumab (anticuerpo que bloquea CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal contra PD-Ll (Anti-B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PDl), CT-011 (anticuerpo anti-PDl), anticuerpo monoclonal contra BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDLl), BMS-936559 (anticuerpo anti-PDLl), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDLl), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDLl) y ipilimumab (inhibidor de punto de control anti-CTLA-4). Los ligandos de proteína de punto de control incluyen, pero no se limitan a, D-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

[001341] En determinadas realizaciones, el inhibidor de punto de control inmunitario se selecciona de un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1 y un antagonista de CTLA-4. En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control se selecciona entre el grupo que consiste en nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®) y pembrolizumab (Keytruda®). En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de

control se selecciona de nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); y atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

[001342] En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control se selecciona entre el grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®) y tremelimumab.

[001343] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control inmunológico es REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 sometido en ensayo en pacientes con carcinoma de células basales (NCT03132636); CPNM (NCT03088540); carcinoma cutáneo de células escamosas (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el linfoma difuso de células B grandes y el mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo IgG1 anti-PD-L1 totalmente humano, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y cáncer gástrico; o PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibidor que se une a PD-1, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos avanzados o metastásicos. Tremelimumab (CP-675,206; Astrazeneca) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra CTLA-4 que se ha estudiado en ensayos clínicos para una serie de indicaciones, inlcuyendo: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma ductal de páncreas, cáncer de páncreas, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides anaplásico metastásico, cáncer urotelial, cáncer de trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejidos blandos y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que se está estudiando en ensayos clínicos de Fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

[001344] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de la proteína 3 que contiene mucina de inmunoglobulina de linfocitos T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que se pueden usar en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesaro) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453

(Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que se está estudiando en tumores malignos avanzados (NCT02608268).

[001345] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor de un inmunorreceptor de linfocitos T con dominios de Ig e ITIM, o TIGIT, un receptor inmunitario en determinados linfocitos T y linfocitos NK. Los inhibidores de TIGIT que se pueden usar en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

[001346] En algunas realizaciones, un inhibidor de punto de control es un inhibidor del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que se pueden usar en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 e IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se está estudiando en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3 y se está estudiando en tumores malignos (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, que se están estudiando en melanoma (NCT02676869); adenocarcinoma (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

[001347] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo agonista anti-OX40, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en ensayos de cáncer de Fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo agonista anti-OX40 (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900), cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cánceres avanzados (NCT02737475).

[001348] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también denominados 4-1BB). Los agonistas de CD137 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en linfoma difuso de células B grandes (NCT02951156) y en cánceres y neoplasias avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo agonista anti-CD137, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).

[001349] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen varlilumab

(CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo agonista anti-CD27, en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

[001350] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (GITR) inducidos por glucocorticoides. Los agonistas de GITR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo anti-GITR agonista, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos y linfoma (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo anti-GITR agonista, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo anti-GITR agonista, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula de ligando GITR hexamérica agonista con un dominio Fc de IgG1 humano, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

[001351] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen agonistas de coestimuladores de linfocitos T inducibles (ICOS, también conocidos como CD278). Los agonistas de ICOS que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), un anticuerpo agonista anti-ICOS, en Fase 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en Fase 1 (NCT02904226).

[001352] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores asesinos del receptor similar a IgG (KIR). Los inhibidores de KIR que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263) y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); e IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres dominios de la cola citoplasmática larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

[001353] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CD47 de la interacción entre CD47 y la proteína alfa reguladora de señales (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 y evita la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada uniendo el dominio de unión a CD47 N-terminal de SIRPa con el dominio Fc de la IgG1 humana, actúa uniéndose al CD47 humano e impidiendo que suministre su señal de "no comer" a los macrófagos, está en ensayos clínicos en Fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-

90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

[001354] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

[001355] Los inhibidores del punto de control que pueden utilizarse en la presente invención incluyen agonistas de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING, también conocida como proteína transmembrana 173, o TMEM173). Los agonistas de STING que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en Fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

[001356] En algunas realizaciones, la inhibición/degradación de STAT6 puede mejorar significativamente la señalización de STING inducida por CDN y la inmunidad antitumoral (Pei et al., Can. *Lett.* 2019, 450:110).

[001357] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores del CSF1R que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cánceres metastásicos y avanzados (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); e IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer de páncreas (NCT03153410), melanoma (NCT03101254) y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 (metilamida del ácido 4-[2((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloxil]-piridin-2-carboxílico, Novartis), un inhibidor disponible por vía oral de CSF1R, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

[001358] Los inhibidores de punto de control que se pueden usar en la presente invención incluyen inhibidores de receptores de NKG2A. Los inhibidores de receptores de NKG2A que se están estudiando en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

[001359] En algunas realizaciones, el inhibidor de punto de control inmunitario se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab o pidilizumab.

EJEMPLIFICACIÓN

Métodos Sintéticos Generales

[0001] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. Si no se indica lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre unos 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las habituales en la técnica.

[0002] Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

[0003] Todas las reacciones se llevan a cabo bajo nitrógeno o argón, a menos que se indique lo contrario.

[0004] NMR de protones (^{1}H NMR) se lleva a cabo en disolvente deuterado. En determinados compuestos divulgados en el presente documento, uno o más desplazamientos ^{1}H se superponen con señales residuales de proteo solvente; estas señales no han sido reportadas en los experimentos proporcionados en el presente documento a continuación.

Tabla 2: Instrumentos analíticos

LCMS	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 MS Agilent Technologies serie 1200: Agilent Technologies 6110 MS Agilent Technologies serie 1200: LC/MSD VL
NMR	BRUKER AVANCE III/400; Frecuencia(MHz) 400.13; Núcleo: 1H; Número de Transitorios: 8
HPLC preparativa	Sistemas Gilson GX-281: instrumentos GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G y GX-H
GCMS	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Analytical cSFC	Agilent Technologies 1290 Infinity
Prep-cSFC	Waters SFC Prep 80

[0005] Para datos LCMS ácidos: La LCMS se registró en un Agilent Series 1200 LC/MSD o Shimadzu LCMS2020 equipado con ionización por electrospray y detector cuádruple MS [ES+ve para dar MH+] y equipado con Chromolith Flash RP-18e 25*2.0 mm, eluyendo con 0.0375 % vol TFA en agua (disolvente A) y 0.01875 % vol TFA en acetonitrilo (disolvente B). Otros LCMS se registraron en un Agilent 1290 Infinity RRLC acoplado a un detector de masas Agilent 6120. La columna utilizada fue BEH C18 50*2.1 mm, 1.7 micrómetros. El flujo de la columna fue de 0.55 mL /min y se utilizaron las fases

móviles (A) Acetato de Amonio 2 mM en Ácido Fórmico al 0.1 % en agua y (B) Ácido Fórmico al 0.1% en Acetonitrilo.

[0006] Para datos LCMS básicos: La LCMS se registró en un LC/MSD Agilent Serie 1200 o en un Shimadzu LCMS 2020 equipado con ionización electrospray y detector cuádruple MS [ES+ve para dar MH+] y equipado con columnas Xbridge C18, 2.1X50 mm empaquetadas con sílice recubierta de C18 de 5 mm o columnas Kinetex EVO C18 2,1X30 mm empaquetadas con sílice recubierta de C18 de 5 mm, eluyendo con NH_3-H_2O 0.05 % vol en agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B).

[0007] Método analítico HPLC: La HPLC se realizó en X Bridge C18 150*4.6 mm, 5 micrómetros. El flujo de la columna fue de 1.0 mL /min y se utilizaron fases móviles (A) 0.1 % de Amoníaco en agua y (B) 0.1 % de Amoníaco en Acetonitrilo.

[0008] HPLC preparativa Método analítico: El compuesto se purificó en Shimadzu LC-20AP y detector UV. La columna utilizada fue X-BRIDGE C18 (250*19)mm, 5µ. El flujo de la columna fue de 16.0 mL/min. Se utilizaron las siguientes fases móviles: (A) 0.1 % de Ácido Fórmico en Agua y (B) Acetonitrilo. El método básico empleó: (A) 5 mM de bicarbonato de amonio y 0.1 % de NH_3 en agua y (B) Acetonitrilo, o (A) 0.1 % de Hidróxido de Amonio en Agua y (B) Acetonitrilo. Los espectros UV se registraron a 202 nm y 254 nm.

[0009] Método NMR: Los espectros de 1H NMR se registraron en un Bruker Ultra Shield Advance 400 MHz/5 mm Probe (BBFO). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón.

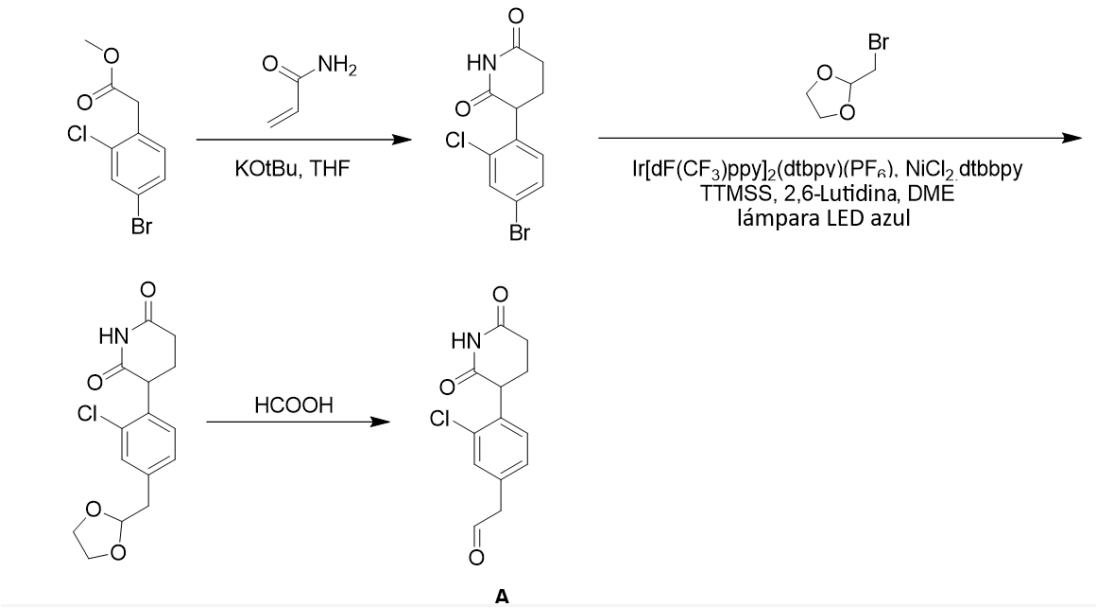
[0010] En algunos casos, los intermedios y compuestos descritos en los ejemplos comprenden uno o más estereocentros y se produjo más de un enantiómero/diastereómero. En algunas realizaciones, estos enantiómeros/diastereómeros se separaron y aislaron, aunque no se resolvió la estereoquímica. A menos que se indique lo contrario, la estereoquímica se asignó arbitrariamente. Para los productos intermedios, cada enantiómero/diastereómero con estereoquímica asignada arbitrariamente puede dar lugar a un compuesto final (por ejemplo, al que se asigna un número "I-"), que también mantiene la estereoquímica asignada arbitrariamente. En consecuencia, cualquier compuesto con estereoquímica arbitrariamente asignada o producido a partir de un intermedio con estereoquímica arbitrariamente asignada puede representarse en el presente documento como un determinado estereoisómero, pero se entiende que dicho compuesto puede ser el otro estereoisómero (es decir, enantiómero o diastereómero).

[0011] Como se muestra en los Ejemplos siguientes, en determinadas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de determinados compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el

presente documento.

Intermedios:

2-(3-cloro-4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)acetaldehído (Intermedio A)



A

[0012] Paso 1 - 3-(4-bromo-2-clorofenil)piperidina-2,6-diona

[0013] Una mezcla de 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)acetato de metilo (35 g, 130 mmol, CAS# 849934-94-7) y prop-2-enamida (9.44 g, 133 mmol, 9.17 mL) en THF (350 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadió t-BuOK (16.4 g, 146 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con solución de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con EtOAc:MTBE = 1:2 para obtener el compuesto del título (29.2 g, 65 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 302.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)fenil]piperidin-2,6-diona

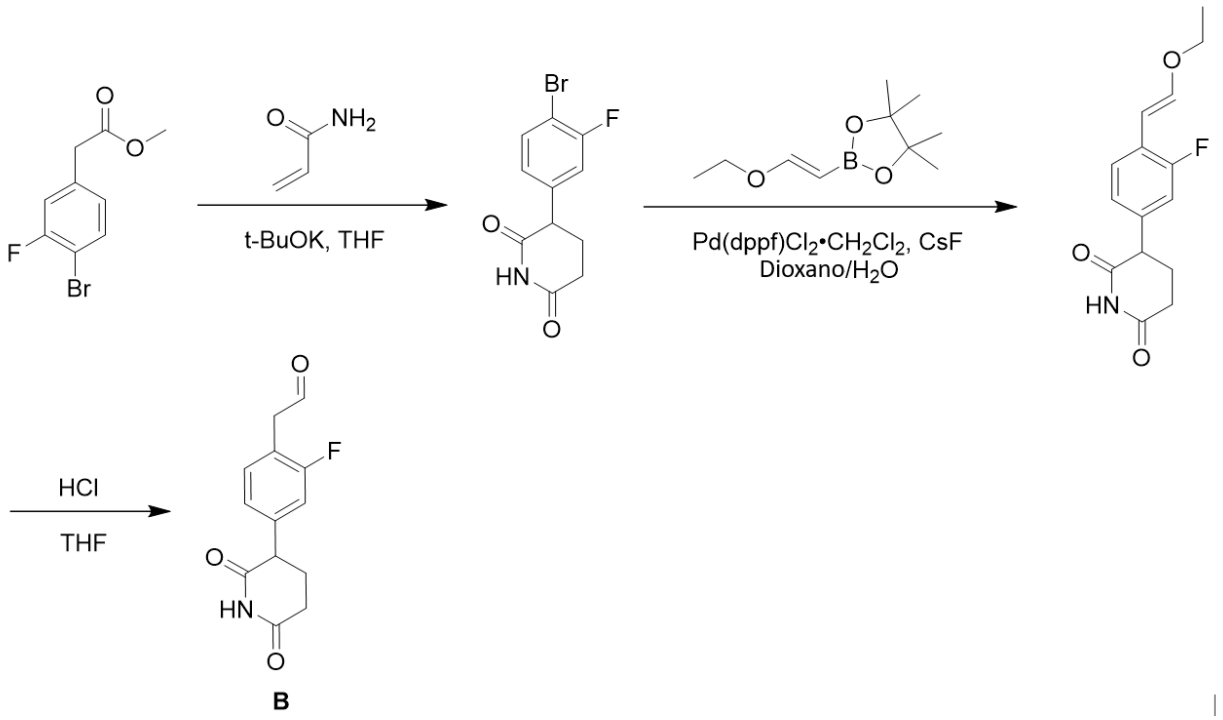
[0014] A un vial de 50 mL equipado con una barra de agitación se añadió 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (1.63 g, 9.02 mmol, 1.08 mL, CAS# 4360-63-8), 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)piperidina-2,6-diona (2.1 g, 6.94 mmol), Ir[dF(CF_3)ppy]2(dtbpy)(PF_6) (77.8 mg, 69.4 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (41.4 mg, 104 μmol), TTMSS (1.73 g, 6.94 mmol, 2.14 mL) y 2,6-lutidina (1.49 g, 13.8 mmol, 1.62 mL) en DME (20 mL). El vial se selló y se colocó en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a

25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla se diluyó con solución de NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 0/1) para obtener el compuesto del título (1.3 g, 56 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 310.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 2-(3-cloro-4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)acetaldehído

[0015] A una solución de 3-[2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)fenil]piperidina-2,6-diona (400 mg, 1.29 mmol) se añadió FA (4 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (440 mg, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 266.0 $(M+H)^+$.

2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)acetaldehído (Intermedio B)



Paso 1 - 3-(4-bromo-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[0016] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo (4 g, 16.1 mmol, CAS# 942282-41-9) y acrilamida (1.15 g, 16.2 mmol, 1.12 mL, CAS# 79-06-1) en THF (40 mL) se añadió t-BuOK (2.00 g, 17.8 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 48 % de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.88 (s, 1H),

7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (t a, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H).

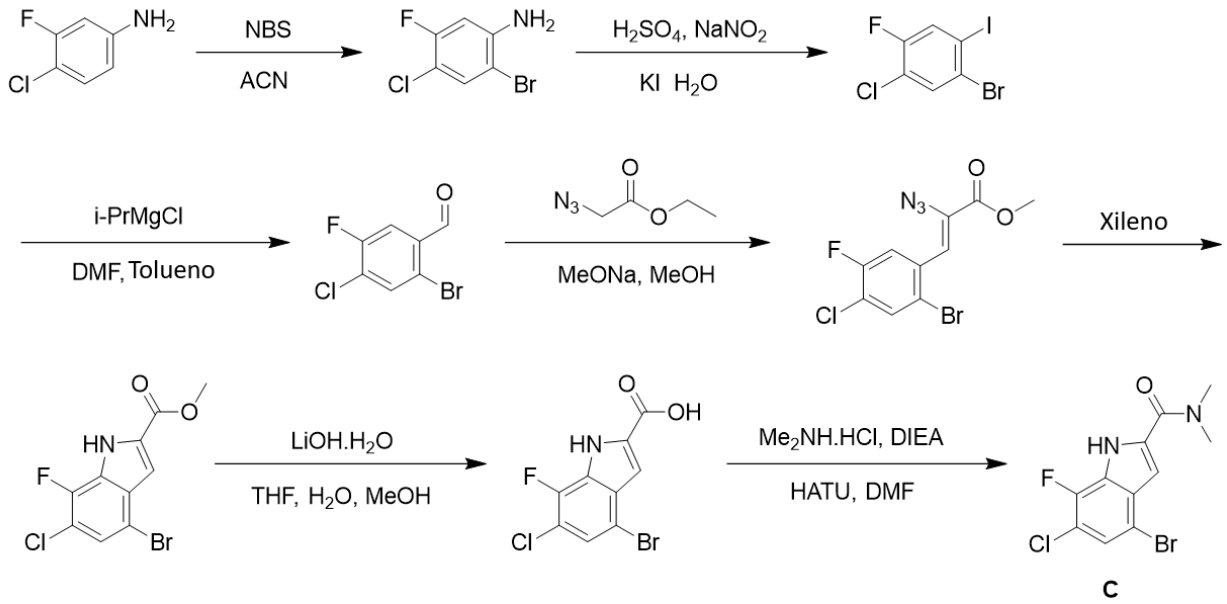
Paso 2 - (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[0017] Una mezcla de 3-(4-bromo-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (1.1 g, 3.84 mmol), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (990 mg, 5.00 mmol, CAS# 1201905-61-4), CsF (1.17 g, 7.69 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (314 mg, 384 μmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 278.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.83 (s a, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.96 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.21 (dq, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Paso 3 - 2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)acetaldehído

[0018] A una solución de (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (600 mg, 2.16 mmol) en THF (3 mL) se añadió HCl (6 M, 3.75 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (condición 0.1 % FA) para dar el compuesto del título (200 mg, 31% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 250.0 $(M+H)^+$.

4-Bromo-6-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio C)



C

Etapa 1- 2-Bromo-4-cloro-5-fluoroanilina

[0019] A una solución de 4-cloro-3-fluoroanilina (100 g, 687 mmol, CAS# 367-22-6) en ACN (1500 mL) se añadió NBS (122 g, 687 mmol, CAS# 128-08-5) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, se añadió H_2O (800 mL) y se extrajo con acetato de etilo (1000 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 50/1) para dar el compuesto del título (83.1 g, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.19 (s a, 2H).

Paso 2 - 1-Bromo-5-cloro-4-fluoro-2-yodobenceno

[0020] Se enfrió a 0 °C una disolución de 2-bromo-4-cloro-5-fluoroanilina (20.0 g, 89.1 mmol) en H_2O (640 ml) y H_2SO_4 (169 g, 1.69 mol, 92.1 ml). A continuación, se añadió una disolución de $NaNO_2$ (6.76 g, 98.0 mmol) en H_2O (27 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió una disolución de KI (19.4 g, 117 mmol) en H_2O (92 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. Al terminar, se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavan con 1 N NaOH (50 mL), tiosulfato de sodio 1 N (50 mL), 1 N HCl (30 m), $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (5 mL), después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1:0 a 25:1) para dar el compuesto del título (20.2 g, 68 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 1H), 0.93 - 0.82 (m, 1H).

Paso 3 - 2-Bromo-4-cloro-5-fluorobenzaldehído

[0021] Se enfrió a -30 °C una disolución de 1-bromo-5-cloro-4-fluoro-2-yodobenceno (20.2 g, 60.2 mmol) en tolueno (180 ml). A continuación, se añadió lentamente cloro(isopropil)magnesio (2 M, 45.2 ml) durante 0.5 h a -30 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Seguidamente, se añadió lentamente DMF anhidro (17.6 g, 241 mmol, 18.5 ml) durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (60 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (14.5 g) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

Paso 4 - Metil (Z)-2-azido-3-(2-bromo-4-cloro-5-fluorofenil)acrilato

[0022] A una solución de 2-bromo-4-cloro-5-fluorobenzaldehído (14.5 g, 61.1 mmol) en MeOH (150 mL) se añadió gota a gota NaOMe (44.0 g, 244 mmol, solución al 30 %) a -60 °C durante 45 min. Tras la

adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y, a continuación, se añadió gota a gota 2-azidoacetato de etilo (31.5 g, 244 mmol, 28.0 mL, CAS# 637-81-0) a -60 °C durante 45 minutos. La mezcla resultante se agitó a -60-25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró. La torta de filtración se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1:0-25:1) para dar el compuesto del título (8.70 g, 37 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

Paso 5 - 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[0023] A una solución de (Z)-2-azido-3-(2-bromo-4-cloro-5-fluorofenil)acrilato de metilo (3.17 g, 7.58 mmol) en xileno (30 mL) se sometió a reflujo a 160 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se formó sólido, que se filtró. La torta filtrada se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (667 mg) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 (s a, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

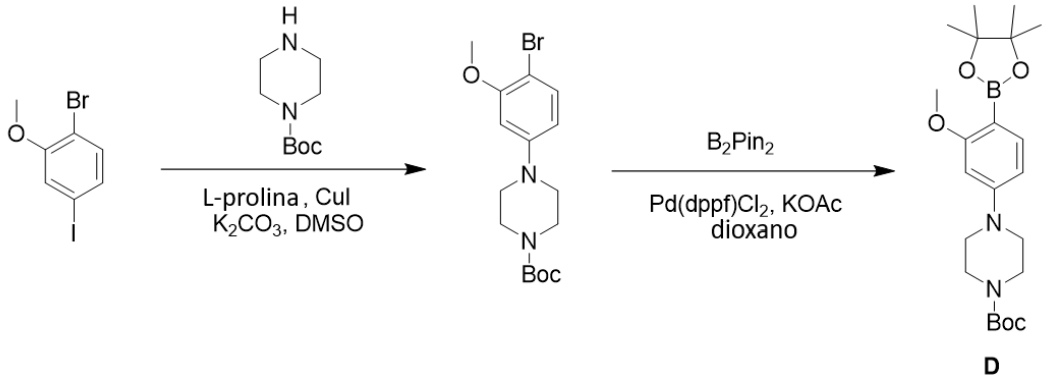
Paso 6 - Ácido 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[0024] A una solución de 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (667 mg, 2.18 mmol) en THF (6 mL), H_2O (1.5 mL) y MeOH (1.5 mL) se añadió LiOH.H_2O (274 mg, 6.53 mmol), después la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó añadiendo H_2O (2 mL), y después se extrajo con DCM (6 mL x 3). La fase acuosa combinada se trató con HCl hasta ajustar el pH=3~4, después la mezcla se extrajo con DCM (4 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (620 mg) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.12 - 12.76 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

Paso 7 - 4-Bromo-6-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[0025] A una solución de ácido 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (620 mg, 2.12 mmol) y clorhidrato de N-metilmetanamina (259 mg, 3.18 mmol, CAS# 506-59-2) en DMF (2 mL) se añadió DIEA (2.74 g, 21.2 mmol, 3.69 mL) y HATU (967 mg, 2.54 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se vertió en H_2O (10 mL) y se precipitó un sólido. El sólido se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (617 mg, 91 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.70 (s a, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 10H).

Terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio D)



D

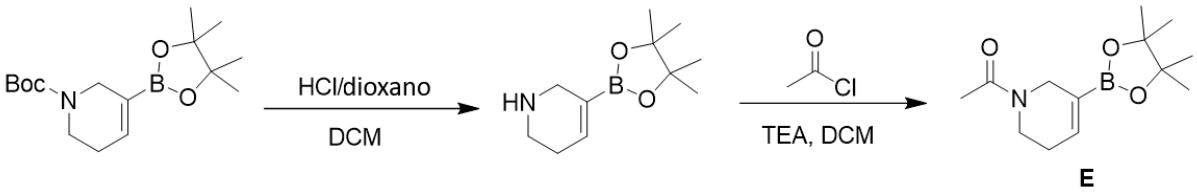
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato

[0026] Una mezcla de 1-bromo-4-yodo-2-metoxi-benceno (5.00 g, 15.9 mmol), terc-butilo clorhidrato de piperazina-1-carboxilato (7.12 g, 31.9 mmol, CAS# 57260-71-6), CuI (608 mg, 3.20 mmol), K_2CO_3 (6.62 g, 47.9 mmol) y ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico (367 mg, 3,20 mmol) en DMSO (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con disolvente de acetato de etilo (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente 0~15% de etilacetato/éter de petróleo @ 100 mL/min) para dar el compuesto del título (4 g, 67 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 372.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Paso 2 - Terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

[0027] Una mezcla de *terc*-butilo 4-(4-bromo-3-metoxi-fenil)piperazina-1-carboxilato (4.00 g, 10.7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.01 g, 11.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (788 mg, 1.08 mmol) y KOAc (3.17 g, 32.3 mmol) en dioxano (80 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente 0~20% de acetato de etilo/éter de petróleo @ 80 mL/min) para dar el compuesto del título (1.9 g, 41 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 419.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s a, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (s, 12H).

1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (Intermedio E)



E

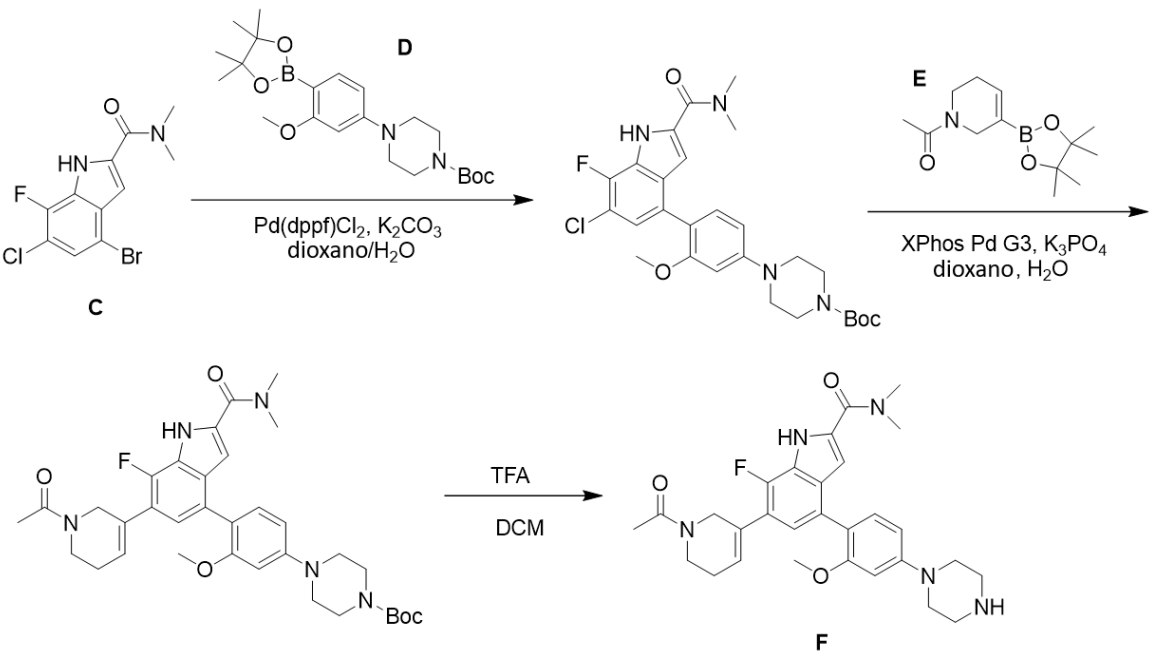
Paso 1 - 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

[0028] Se añadió HCl/dioxano (4 M, 150 mL) a una solución de terc-butilo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (30.0 g, 97.0 mmol, CAS# 885693-20-9) en DCM (150 mL), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión para dar el compuesto del título (24.0 g, HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 210.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 1-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona

[0029] Se añadió DIEA (85.0 mL, 489 mmol) y cloruro de acetilo (10.5 mL, 147 mmol, CAS# 75-36-5) a una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (24.0 g, 97.7 mmol, HCl) en DCM (300 mL), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (500 mL) a 0 °C, y después se extrajo con DCM (200 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con EtOAc/PE=2:1 para obtener el compuesto del título (15.0 g, 59.7 mmol, 61.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.64 - 6.47 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.46 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 3.6 Hz, 12H).

6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio F)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[0030] Una mezcla de 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (552 mg, 1.73 mmol, Intermedio C), terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (759 mg, 1.81 mmol, intermedio D), $Pd(dppf)Cl_2$ (126 mg, 173 μmol) y K_2CO_3 (716 mg, 5.18 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (1.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (6 mL) y se extrajo con DCM (5 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo~DCM: Acetato de etilo = 1:0-1:1) para dar el compuesto del título (830 mg, 90 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 531.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

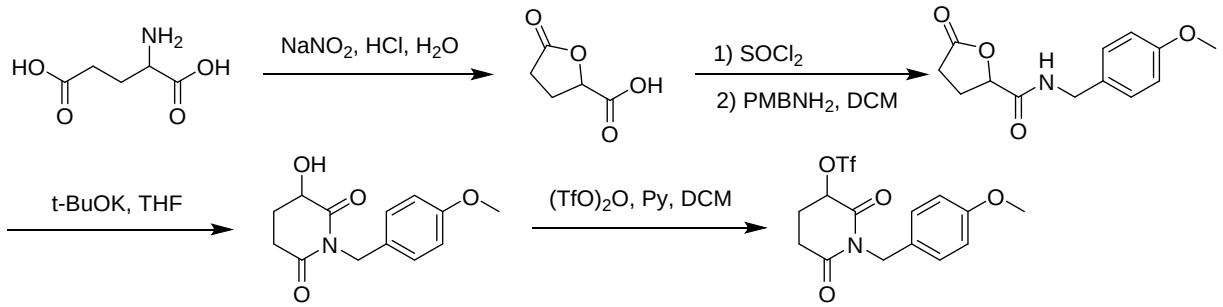
[0031] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-(6-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (780 mg, 1.47 mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (443 mg, 1.76 mmol, intermedio E), XPhos Pd G3 (124 mg, 147 μmol) y K_3PO_4 (935 mg, 4.41 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (6 mL) y se extrajo con DCM (5 mL x 3), y la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo~DCM: Acetato de etilo = 1:0-1:2) para dar el compuesto del título (850 mg, 93 % de rendimiento) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.95 (s a, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (a d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.25 - 3.00 (m, 10H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

Paso 3 - 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[0032] Una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 484 μmol) en TFA (0.6 mL) y DCM (3 mL) se agitó a 25 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (2 mL), y después se extrajo con DCM (6 mL x 3). La fase acuosa combinada se trató con $NaHCO_3$ para ajustar el pH=5~6, después la mezcla se extrajo con DCM (4 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (245 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 520.3 $(M+H)^+$.

[1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidil]trifluorometanosulfonato (Intermedio G)



G

Paso 1 - Ácido 5-Oxotetrahidrofurano-2-carboxílico

[0033] A una solución de ácido 2-aminopentanodioico (210 g, 1.43 mol, CAS# 617-65-2) en H_2O (800 mL) y HCl (12 M, 210 mL) se añadió una solución de $NaNO_2$ (147 g, 2.13 mol) en H_2O (400 mL) a - 5 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas. Al terminar, la mezcla se concentró y se disolvió en EA (500 mL), se filtró y se lavó con EA (3 X 100 mL). El filtrado y la solución lavada se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 g, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H)

Paso 2 - N-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxamida

[0034] Se añadió $SOCl_2$ (246 g, 2.07 mol) a 0 °C lentamente al ácido 5-oxotetrahidrofurano-2-carboxílico (120 g, 922 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h, y después se agitó a 15 °C durante

6 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM seco (1 L) a 0 °C bajo N_2. Después se añadió una solución de Et_3N (187 g, 1.84 mol) y 4-metoxibencilamina (101 g, 738 mmol) en DCM (400 mL), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. Al terminar, se añadió agua (600 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3 X 300mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 0.5 M (500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE: EA = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (138 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.20 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.89 - 6.87 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.4.36 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 272.0 $(M+Na)^+$.

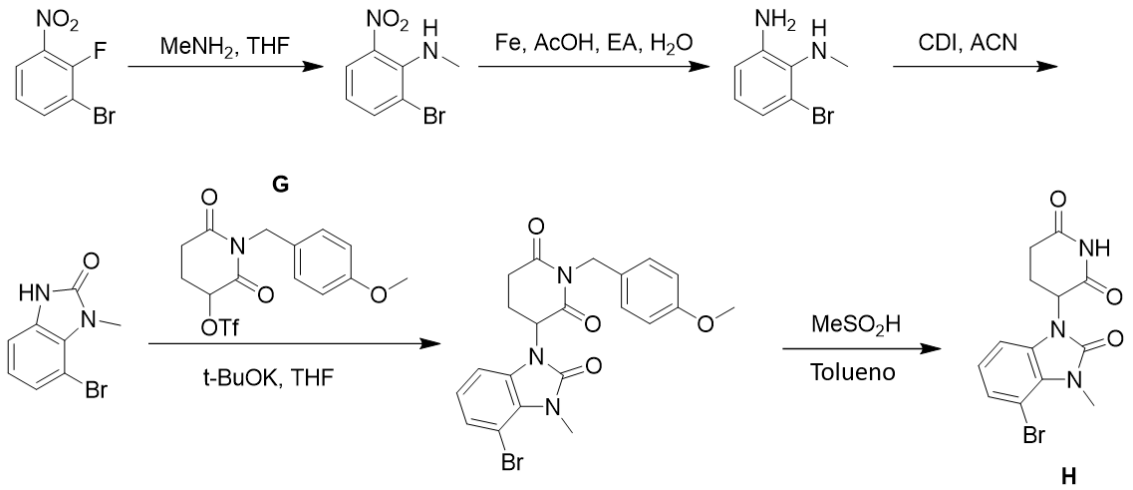
Paso 3 - 3-Hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona

[0035] Se enfrió a -78 °C una solución de N-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxamida (138 g, 553 mmol) en THF anhidro (1500 mL). A continuación, se añadió gota a gota t-BuOK (62.7 g, 559 mmol) en una solución de THF anhidro (1000 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a -40 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 1500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (128 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.80 (dq, *J* = 4.8, 13.1 Hz, 1H).

Paso 4 - Trifluorometanosulfonato de [1-[(4-metoxifenil) metil]-2,6-dioxo-3-piperidilo

[0036] A una solución de 3-hidroxi-1-[(4-metoxifenil) metil] piperidina-2, 6-diona (43.0 g, 173 mmol) y piridina (27.3 g, 345 mmol) en DCM (500 mL) se añadió trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (73.0 g, 258 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1.5 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 20:1/8:1) para dar el compuesto del título (45.0 g, 68 % de rendimiento) como una goma amarilla clara. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H).

3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio H)



Paso 1 - 2-Bromo-N-metil-6-nitro-anilina

[0037] Se añadió $MeNH_2$ (2 M, 400 mL) a una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (40.0 g, 181 mmol, CAS# 58534-94-4) en THF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en un recipiente de solución saturada $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con EA (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 200 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (40.0 g, 95 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 230.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-Bromo-N2-metil-benceno-1,2-diamina

[0038] A una mezcla de 2-bromo-N-metil-6-nitro-anilina (23.0 g, 99.5 mmol) en EA (300 mL) y H_2O (10 mL) se añadió AcOH (100 mL). La mezcla se calentó hasta 50 °C. Después se añadió Fe (22.2 g, 398 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 80 °C unas 4 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (3 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (20.0 g, 99 % de rendimiento) como un aceite rojo. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

Paso 3 - 4-Bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona

[0039] A una mezcla de 3-bromo-N2-metil-benceno-1,2-diamina (20.0 g, 99.4 mmol) en ACN (300 mL) se añadió CDI (32.2 g, 198 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), donde se formó un precipitado sólido que se filtró. El sólido se lavó con agua (1 l) y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (20.0 g, 88 % de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

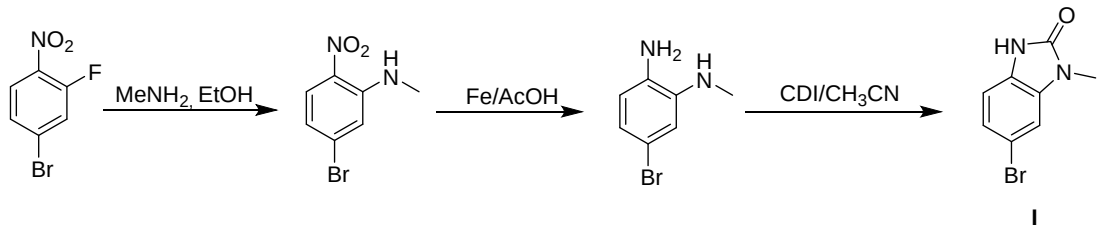
Paso 4 - 3-(4-Bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina- 2,6-diona

[0040] A una solución de 4-bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (12.0 g, 52.8 mmol) en THF (300 mL) se añadió t-BuOK (7.12 g, 63.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. Posteriormente, se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de [1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidilo] (20.1 g, 52.8 mmol, Intermedio G) en una solución de THF (100 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 0.5 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (13.3 g, 55 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H).

Paso 5 - 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[0041] Una mezcla de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina -2,6-diona (13.3 g, 29.0 mmol) en un disolvente mixto de Tol. (80 mL) y ácido metano sulfónico (40 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para eliminar el tolueno. Al residuo se le añadieron 200 mL de agua helada y se formó un precipitado sólido blanco. La mezcla se filtró y la torta filtrada se recogió y se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (7.30 g, 74 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

5-Bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (Intermedio I)



I

Paso 1 - 5-Bromo-N-metil-2-nitro-anilina

[0042] Se añadió 4-bromo-2-fluoro-1-nitro-benceno (230 g, 1.05 mol, CAS#321-23-3) a una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 1.51 l). La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 minutos. Tras

finalizar, la mezcla se diluyó con H_2O (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (200 g, 83 % de rendimiento) como sólido amarillo solid. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).

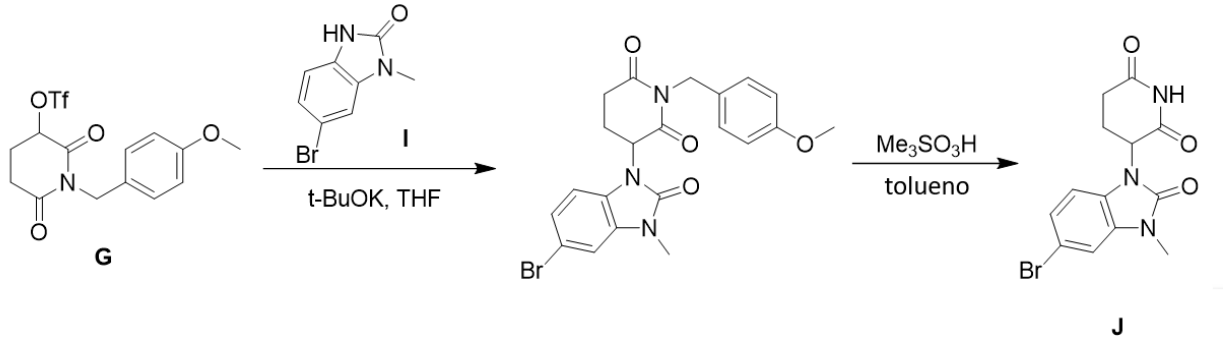
Paso 2 - 4-Bromo-N2-metil-benceno-1,2-diamina

[0043] A una mezcla de 5-bromo-N-metil-2-nitroanilina (200 g, 865 mmol) en EtOAc (1 l) y H_2O (500 mL) se le añadió AcOH (1.00 l). La mezcla se calentó hasta 50 °C y después se añadió Fe (174 g, 3.11 mol) a la mezcla de reacción. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 horas. Tras finalizar, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó con H_2O (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ aq. y salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (130 g, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color negro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 6.55 - 6.52 (m, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 6.43 - 6.42 (m, 1H), 4.89 - 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

Paso 3 - 5-Bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona

[0044] A una solución de 4-bromo-N2-metil-benceno-1,2-diamina (110 g, 547 mmol) en CH_3CN (1.3 l) se le añadió CDI (177 g, 1.09 mol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con H_2O (1.0 l) y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (3 X 200 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (106 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H).

3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio J)



Paso 1 - 3-(5-Bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6 -diona

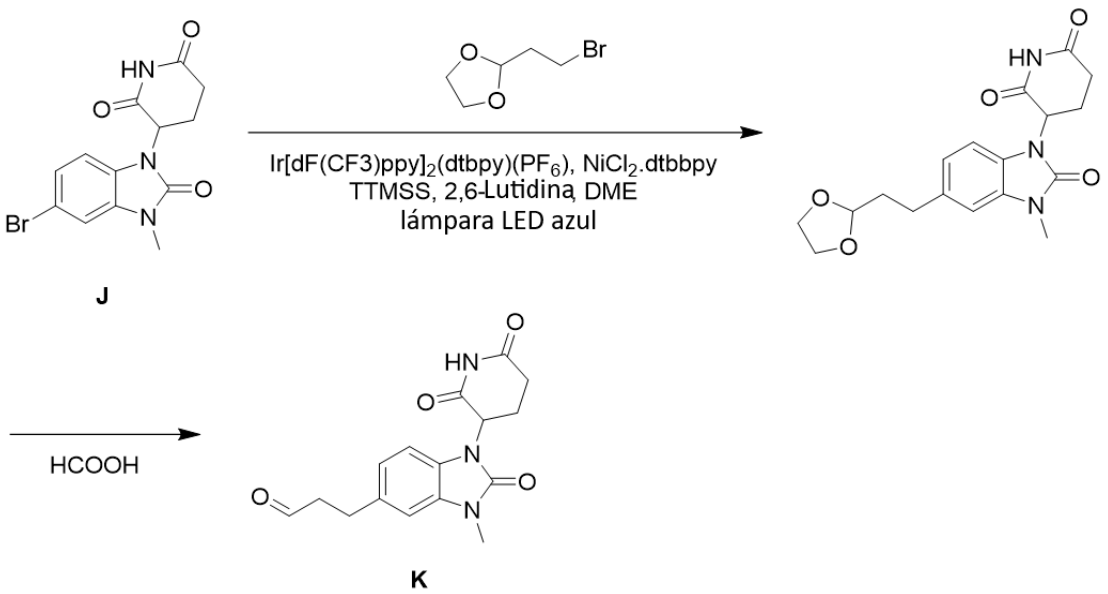
[0045] A una solución de 5-bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (4.90 g, 21.6 mmol, Intermedio I)

en THF (300 mL) se añadió t-BuOK (3.63 g, 32.3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 1 hora bajo N_2. Después se añadió a la mezcla de reacción una solución de trifluorometanosulfonato de [1-[(4-metoxifenil) metil]-2, 6-dioxo-3-piperidilo] (9.87 g, 25.9 mmol, Intermedio G) en THF (100 mL) a 0-10°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 30 minutos bajo N_2. Una solución adicional de trifluorometanosulfonato de [1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidilo] (2.47 g, 6.47 mmol) en THF (20 mL) se añadió a la mezcla de reacción a 0-10 °C gota a gota. Después, la mezcla se agitó a 0-10 °C durante otros 30 minutos en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la reacción se enfrió con agua (400 mL) y se extrajo con EA (3 X 200 mL). La capa orgánica combinada se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con EA (80 mL) y se filtró. La torta de filtro se recogió y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (6.70 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El filtrado también se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar otro lote de compuesto del título (1.80 g, 18 % de rendimiento) como sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.55 - 5.51 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.07 - 2.05 (m, 1H).

Paso 2 - 3-(5-Bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[0046] A una mezcla de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxobencimidazol-1-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidin-2,6-diona (8.50 g, 18.6 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (33.8 g, 351 mmol, 25 mL) a temperatura ambiente (15 °C). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se vertió en hielo/agua (200 mL) y se extrajo con EA (3 X 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con EA (80 mL) y se filtró. La torta de filtración se recogió y se secó al vacío para dar el compuesto del título (4.20 g, 67 % de rendimiento) como sólido blanquecino. . ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H).

3-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanal (Intermedio K)



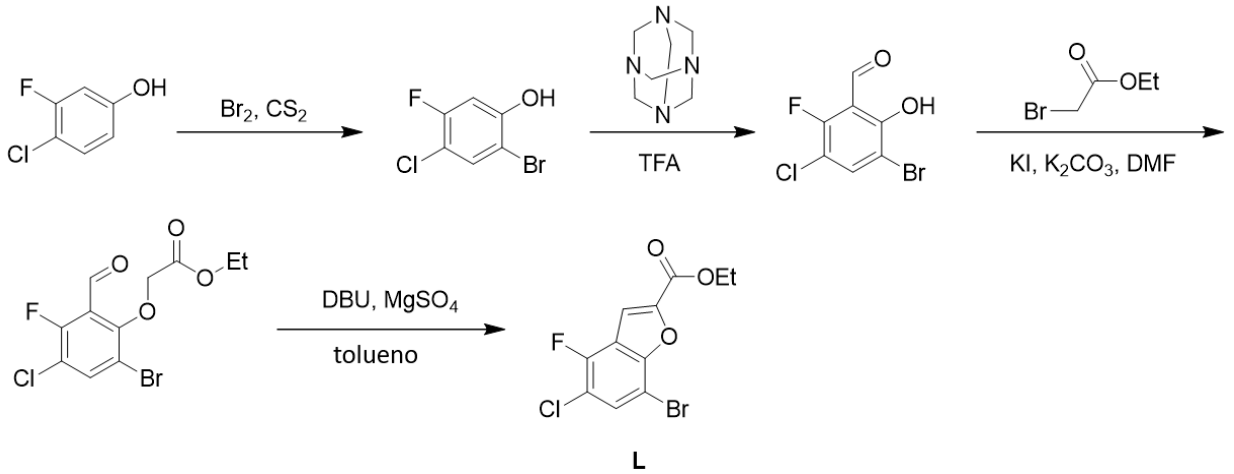
Paso 1 - 3-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanal

[0047] Una solución de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (20 g, 59.1 mmol, Intermedio J), 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (13.9 g, 76.8 mmol, 9.22 mL, CAS# 18742-02-4), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (1.33 g, 1.18 mmol), $NiCl_2$.dtbbpy (706 mg, 1.77 mmol), TTMSS (17.6 g, 70.9 mmol, 21.9 mL), y 2,6-dimetilpiridina (57.0 g, 532 mmol, 62.0 mL) en DME (500 mL) se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 4 × 50 W [455 nm] (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (12 g, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 360.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanal

[0048] Una solución de 3-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 557 μmol) en HCOOH (2 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, la solución se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (263 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 316.1 $(M+H)^+$.

7-bromo-5-cloro-4-fluoro-benzofurano-2-carboxilato de etilo (Intermedio L)



L

Paso 1 - 2-Bromo-4-cloro-5-fluorofenol

[0049] Se desgasificó y purgó con nitrógeno una solución de 4-cloro-3-fluoro-fenol (100 g, 682.38 mmol, CAS#348-60-7) en CS_2 (1000 mL). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir Br_2 (109 g, 682 mmol, CAS# 7726-95-6). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida y se apagó con NaClO acuoso. El residuo se diluyó en EtOAc (500 mL) y se vertió en 500 mL de solución saturada de Na_2S_2O3, después se extrajo con EtOAc (2 × 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (128 g, 80 % de rendimiento) en forma de líquido naranja. LC-MS (ESI^+) *m/z* 222.8 $(M-1)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05 (s a, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H).

Paso 2 - 3-Bromo-5-cloro-6-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

[0050] Se desgasificó una solución de 2-bromo-4-cloro-5-fluoro-fenol (128 g, 511 mmol) en TFA (510 m) y se purgó con nitrógeno antes de enfriar a 0 °C. Se añadió 1,3,5,7-tetrazatriciclo[3.3.1.13,7]decano (83.2 g, 594 mmol, CAS# 100-97-0) a 20 °C. La mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, se añadió agua (200 mL) a la mezcla a 0 °C, seguida de H_2SO_4 al 50 % (200 mL). A continuación, la mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. La torta de filtración se secó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (27 g, 19 % de rendimiento) como sólido amarillo claro.^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.78 (s a, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).

Paso 3 - 2-(6-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-formilfenoxi)acetato de etilo

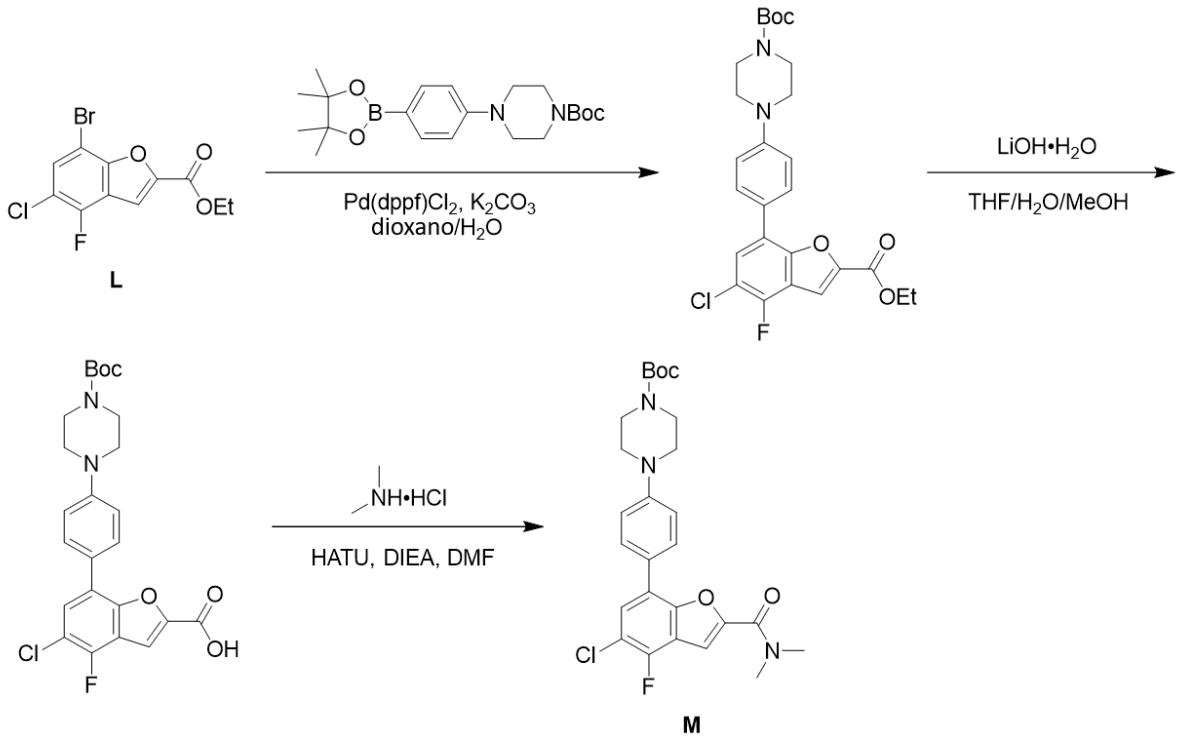
[0051] Se añadió yoduro potásico (3.54 g, 21.31 mmol, CAS#7681-11-0) y carbonato potásico (29.5 g, 213 mmol, CAS# 584-08-7) a una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoro-6-hidroxi-benzaldehído (27 g,

106.53 mmol) en DMF (150 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno antes de añadir 2-bromoacetato de etilo (21.35 g, 127.83 mmol, 14.15 mL, CAS# 105-36-2). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez completada, se filtró y se lavó con 200 mL de HCl (2 M en agua). A continuación, se extrajo la mezcla con EtOAc (2 × 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 200 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente 3~5% de acetato de etilo/éter de petróleo @ 200 mL/min) para obtener el compuesto del título (23 g, 64 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.28 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 4 - 7-bromo-5-cloro-4-fluorobenzofurano-2-carboxilato de etilo

[0052] Se purgó con nitrógeno a una solución de 2-(6-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-formil-fenoxi)acetato de etilo (17.5 g, 46.4 mmol) y $MgSO_4$ (8.38 g, 69.6 mmol, CAS# 22189-08-8) en tolueno (400 mL) antes de añadir DBU (15.5 g, 102 mmol, 15.4 mL, CAS# 41015-70-7). A continuación, la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se apagó con 1 N HCl (200 mL) y se extrajo con EtOAc (400 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 250 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente 0~3 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 80 mL/min) para obtener el compuesto del título (7.3 g, 44 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.40 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio M)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(etoxicarbonil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[0053] A una solución de 7-bromo-5-cloro-4-fluoro-benzofurano-2-carboxilato de etilo (3.80 g, 11.8 mmol, Intermedio L), terc-butilo 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (4.82 g, 12.4 mmol, CAS# 470478-90-1) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (864 mg, 1.18 mmol) y K_2CO_3 (4.90 g, 35.4 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE:EA = 100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (5 g, 84 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 503.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido 7-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-5-cloro-4-fluorobenzofurano-2-carboxílico

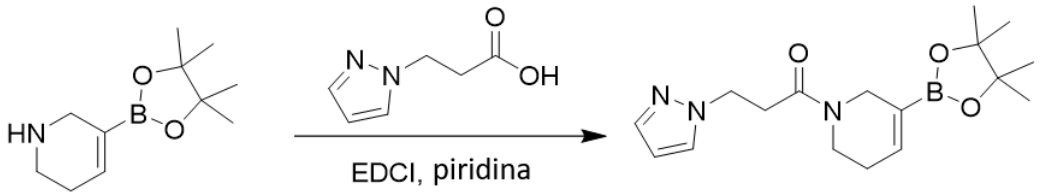
[0054] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(etoxicarbonil)-4-fluorobenzofuran-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (4.9 g, 9.74 mmol) en THF (21 mL), H_2O (7 mL) y MeOH (7 mL) se añadió $LiOH•H_2O$ (4.09 g, 97.4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió HCl (2 N) a la mezcla de reacción hasta pH 6. Luego la mezcla se diluyó con agua (45 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (4.2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 475.0 (M+H)$^+$.

Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

[0055] Se añadió HATU (3.68 g, 9.69 mmol) y DIEA (6.26 g, 48.4 mmol) a una solución de ácido 7-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-5-cloro-4-fluorobenzofuran-2-carboxílico (2.3 g, 4.84 mmol) y clorhidrato de N-metilmetanamina (789 mg, 9.69 mmol, CAS# 506-59-2) en DMF (20 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al terminar, la mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se formó un sólido. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (3 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 502.2 (M+H)$^+$.

3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (Intermedio N)

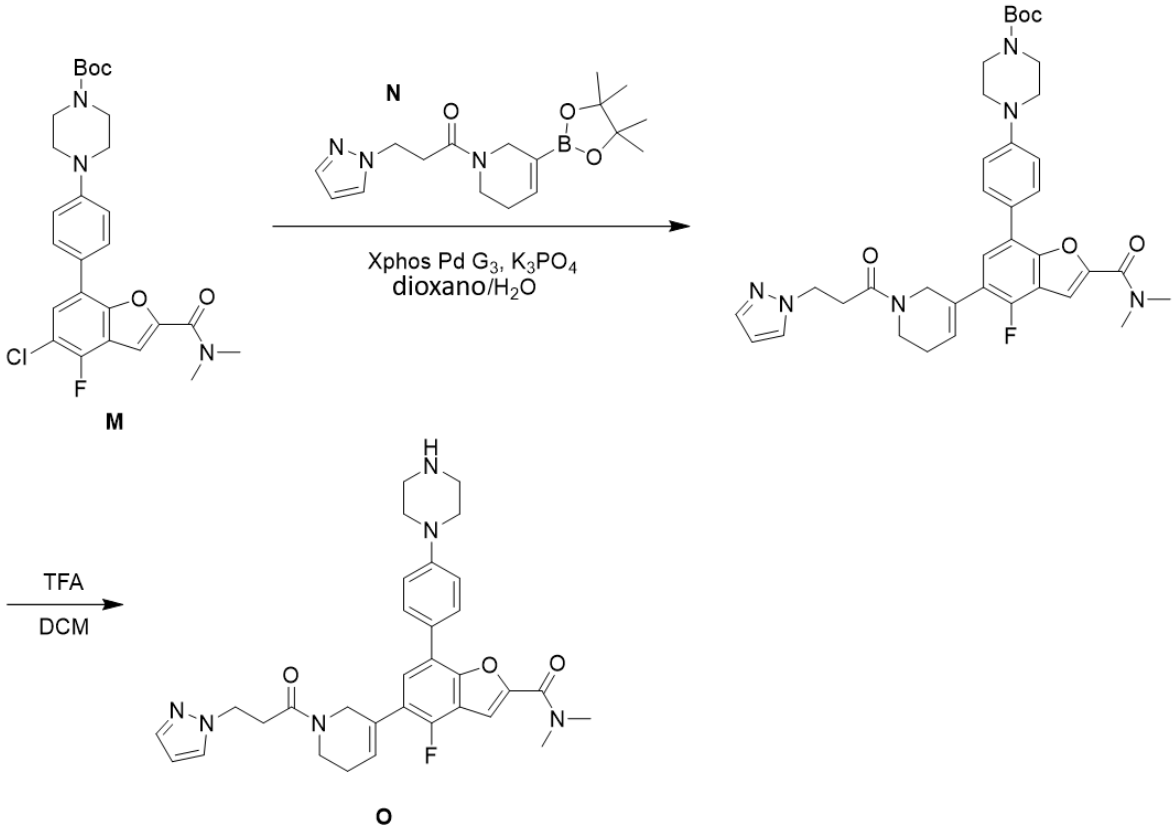


N

Paso 1 - 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona

[0056] A una solución de ácido 3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (25 g, 178 mmol, CAS# 89532-73-0) en piridina anhidra (200 mL) se añadió EDCI (41.0 g, 214 mmol). Después se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (48.2 g, 196 mmol, HCl, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio E), y la reacción se agitó a 20 °C durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró para eliminar la piridina y dar un residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano: acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (43 g, 73 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 332.0 (M+H)$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.69 (s, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 1H), 6.66 - 6.40 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.32 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.88 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.21 (s, 12H).

5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzofurano-2-carboxamida (Intermedio O)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

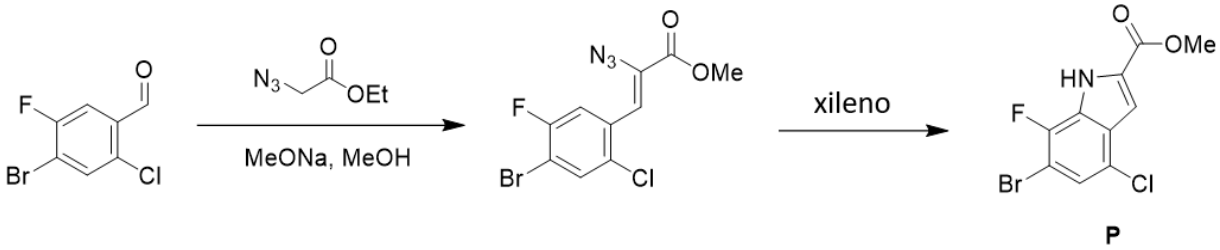
[0057] A una solución de 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (2.64 g, 7.97 mmol, Intermedio N) y terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (4.00 g, 7.97 mmol, Intermedio M) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió X Phos Pd G3 (674 mg, 796 μmol) y K_3PO_4 (5.07 g, 23.9 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE : EA = 100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (3.5 g, 65 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 671.4 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzofurano-2-carboxamida

[0058] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (0.5 g,

745 µmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (0.2 g, 47 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 571.4 $(M+H)^+$.

6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Intermedio P)



P

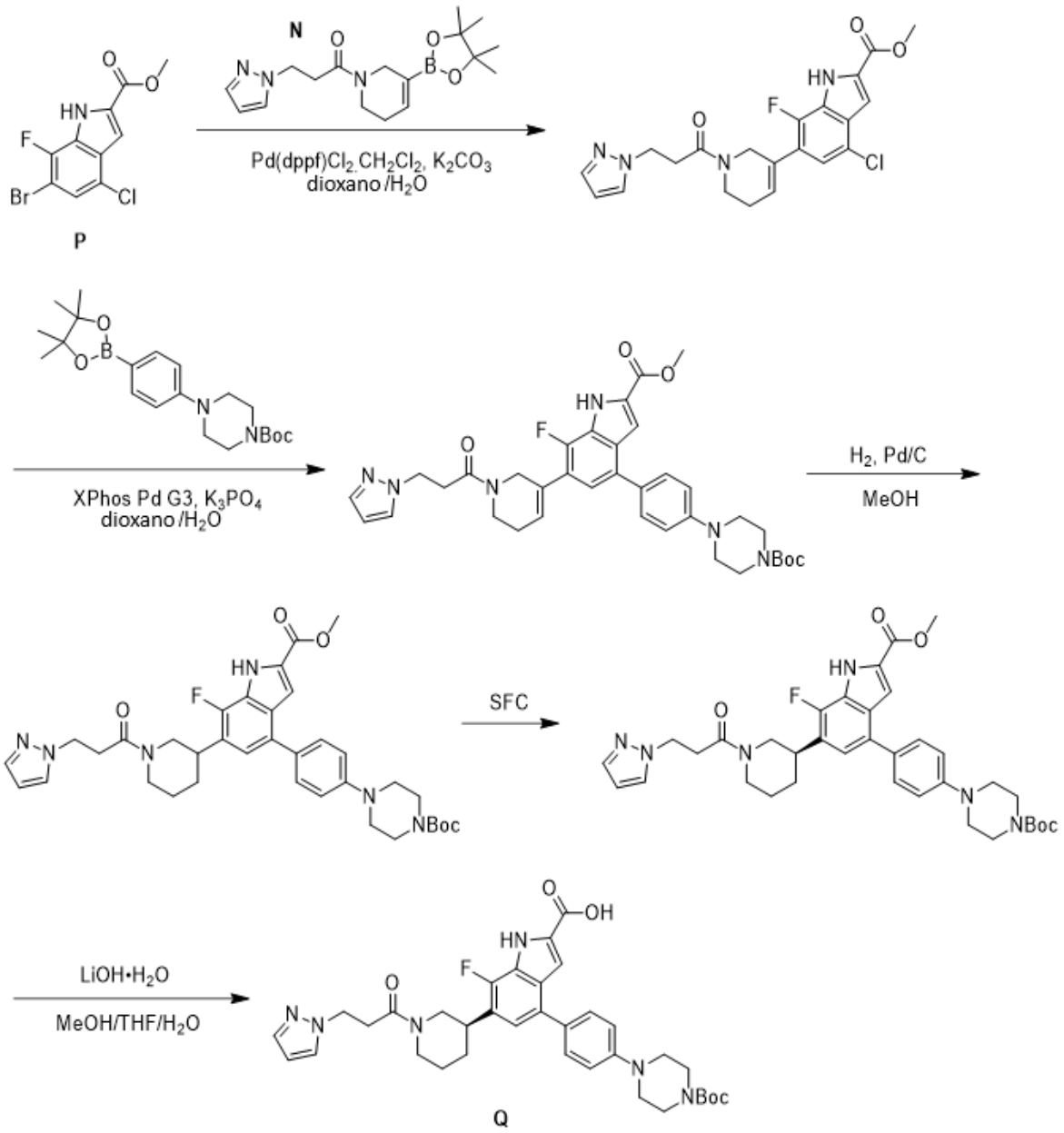
Paso 1 - Acrilato de metilo 2-azido-3-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenilo)

[0059] Se añadió una solución de 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzaldehído (18 g, 76 mmol) y 2-azidoacetato de etilo (39.1 g, 303 mmol) en MeOH (250 mL) a una mezcla de NaOMe (5.4 M, 56.1 mL) en MeOH (250 mL) gota a gota a -10 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se vertió en NH_4Cl (600 mL) a 0 °C, después se filtró y el sólido se secó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : Acetato de etilo=100/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (17 g, 67 % de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

Paso 2 - 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[0060] Se añadió acrilato de metilo 2-azido-3-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenilo) (15 g, 44.84 mmol) a xileno (500 mL) y la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (11 g, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.09 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

Ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Intermedio Q)



Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[0061] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.2 g, 7.18 mmol, Intermedio P), 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (2.40 g, 7.25 mmol, Intermedio N) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (586 mg, 717μmol) y K_2CO_3 (2.98 g, 21.5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL).

Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:EA = 10/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 71 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 431.3$(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[0062] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.2 g, 5.11 mmol) y terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (2.18 g, 5.62 mmol, CAS# 470478-90-1) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se añadió y XPhos Pd G3 (432 mg, 510 μmol) y K_3PO_4 (3.25 g, 15.3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:EA=10/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (2.8 g, 84 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 657.3$(M+H)^+$.

Paso 3 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[0063] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2.5 g 3.81 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió Pd/C (2.5 g 2.35 mmol, 10% en peso) bajo Ar. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar el filtrado, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.6 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 659.3 $(M+H)^+$.

Paso 4 - (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

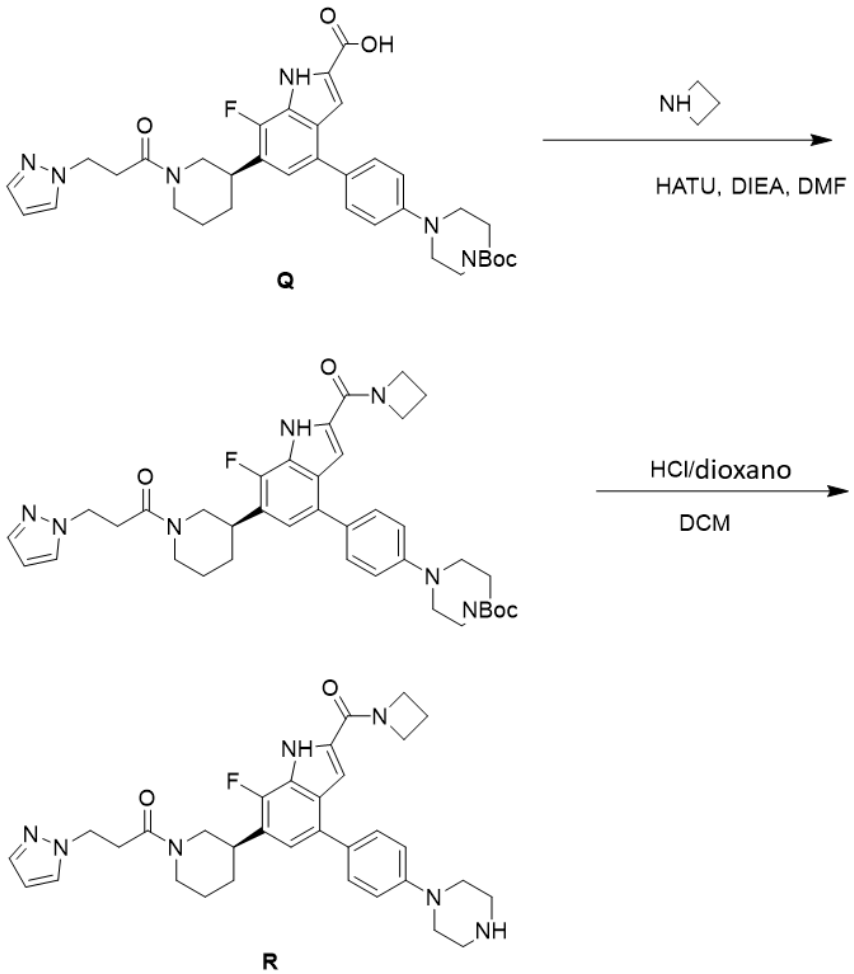
[0064] Una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo se separó por SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1(250mm×50mm,10um);fase móvil: [CO_2-ACN/MeOH(0.1 %NH_3H_2O)];% de B:70 %, modo de elución isocrática) para dar (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (650 mg, 24 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 659.3 (M+H)

$^{+}$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

Paso 5 - Ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[0065] A una solución de (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (600 mg, 910 μmol) en MeOH (1 mL) y THF (4 mL) y H_2O (1 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (382 mg, 9.11 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió HCl (1 mol) a la mezcla de reacción hasta pH 7, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (0.8 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 645.4$(M+H)^+$.

(R)-1-(3-(2-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio R)



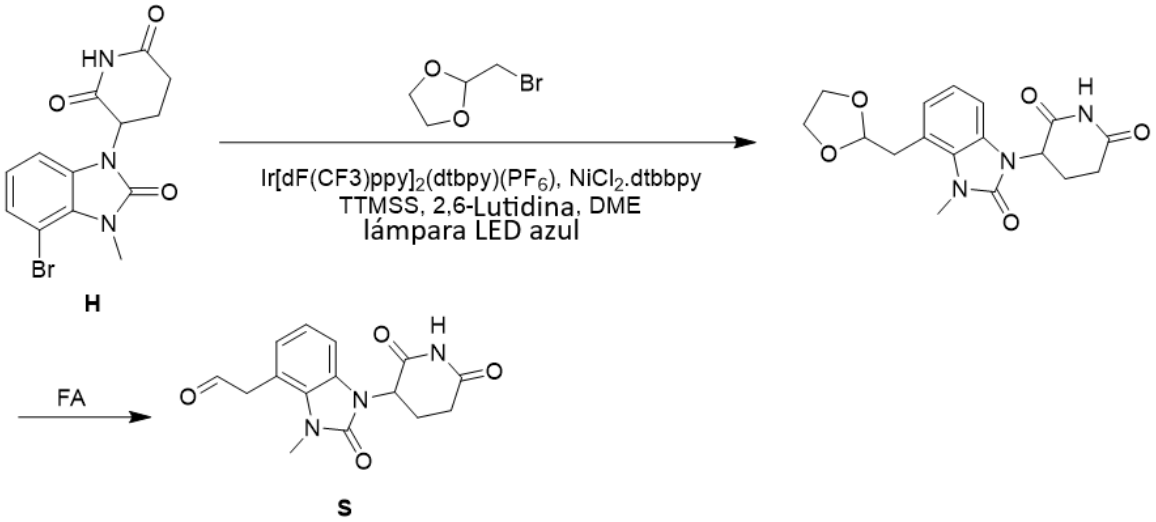
Paso 1 - Terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanSoil)piperidin-3-il)-2-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[0066] A una solución de ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (135 mg, 209 μmol, Intermedio Q) y azetidina (23.5 mg, 251 μmol, CAS#503-29-7) en DMF (2 mL) se añadió HATU (95.5 mg, 251 μmol) y DIEA (108 mg, 838 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Una vez completado, el producto bruto se trituró con H_2O a 20 °C durante 1 hora, después se filtró la mezcla y la torta de filtración se trituró con PE a 20 °C durante 1 hora. La torta de filtración se filtró y se secó para dar el compuesto del título (150 mg, en bruto) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 684.7$(M+H)^+$.

Paso 2 - (R)-1-(3-(2-(azetidina-1-carbonilo)-7-fluoro-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-6-il)piperidina-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona

[0067] Una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (150 mg, 219 μmol) en TFA (1 mL) y DCM (5 mL) se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 584.5 $(M+H)^+$.

2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acetaldehído (Intermedio S)



Paso 1 - 3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

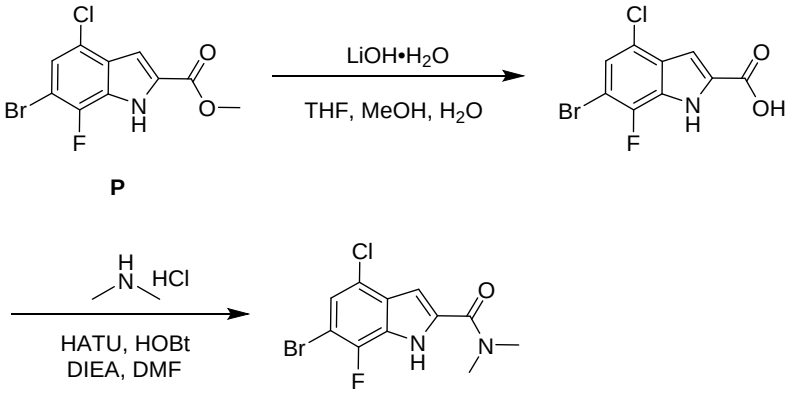
[0068] A un vial de 40 mL equipado con una barra agitadora se añadió 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (2 g, 5.91 mmol, Intermedio H), 2-(bromometil)-1,3-dioxolano (1.28 g, 7.69 mmol, 788 μL, CAS# 4360-63-8), hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (133 mg, 118 μmol),

4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;dicloroníquel (70.6 mg, 177 μmol), bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (1.76 g, 7.10 mmol, 2.19 mL), y 2,6-lutidina (1.27 g, 11.8 mmol, 1.38 mL) en DME (120 mL). El vial se selló y se colocó bajo nitrógeno, y la reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 4 × 50 W [455 nm] (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua (150 mL), y después se extrajo con EtOAc (250 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo= 0/1) para obtener el compuesto del título (870 mg, 40 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.09 (s, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 3H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H).

Paso 2 - 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acetaldehído

[0069] A una solución de 3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 579 μmol) en FA (10 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (237 mg, FA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 302.3 $(M+H)^+$.

6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio T)



Paso 1 - Ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

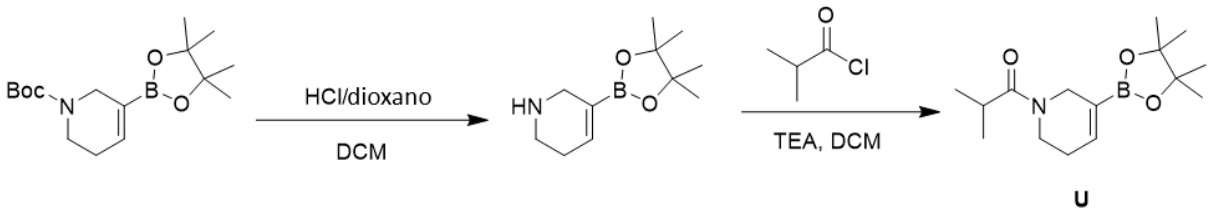
[0070] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2 g, 6.52 mmol, intermedio P) en THF (20 mL), H_2O (5 mL) y MeOH (5 mL) se añadió LiOH.H_2O (821 mg, 19.6 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para

dar el compuesto del título (1.8 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 291.8 $(M-H)^+$.

Paso 2 - 6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[0071] A una solución de ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1.71 mmol) en DMF (5 mL), se añadió HATU (779 mg, 2.05 mmol), HOBt (346 mg, 2.56 mmol), DIEA (1.10 g, 8.55 mmol, 1.49 mL) y clorhidrato de dimetilamina (209 mg, 2.56 mmol, CAS#506-59-2). A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se filtró. La torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (500 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 318.8 $(M+H)^+$.

2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (Intermedio U)



U

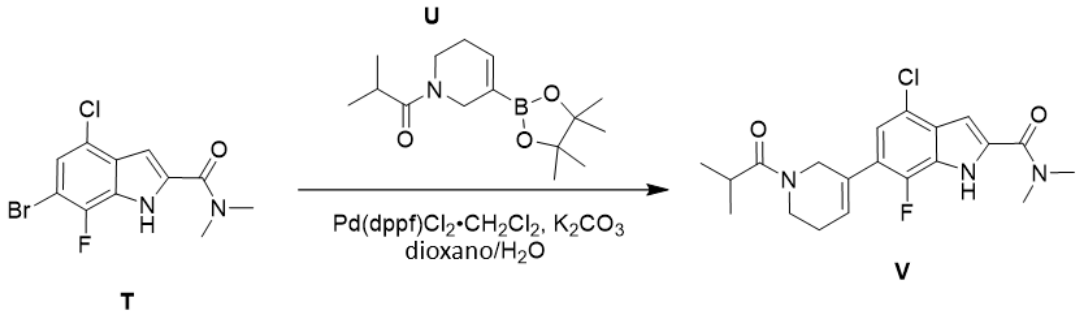
Paso 1 - 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

[0072] A una solución de *terc*-butilo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (18.0 g, 58.2 mmol, CAS# 885693-20-9) en DCM (110 mL) se añadió HCl/dioxano (4.0 M, 90.0 mL) después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (28.1 g, 91 % de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 210.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-Metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona

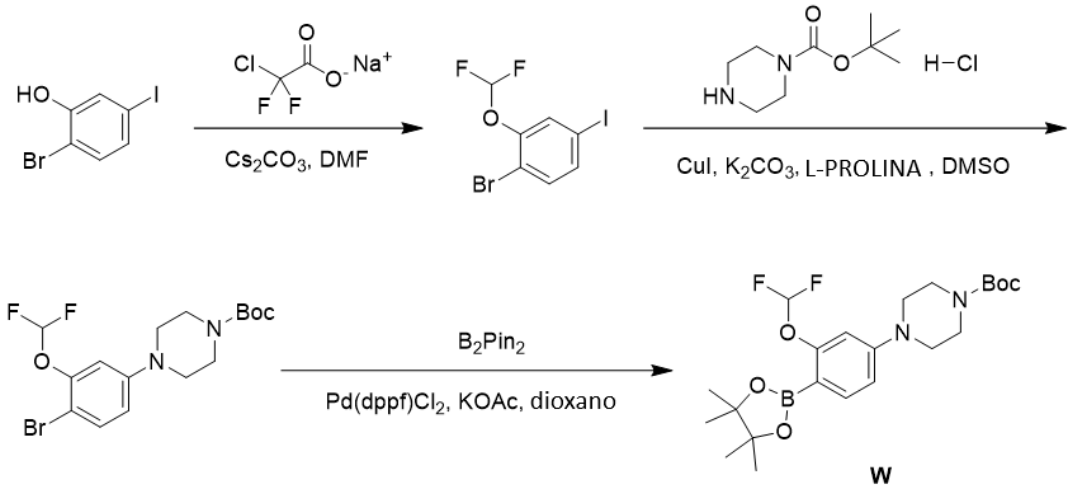
[0073] A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (6 g, 28.7 mmol, HCl) en DCM (100 mL) se añadió TEA (11.6 g, 114 mmol, 15.9 mL). A continuación se añadió cloruro de isobutirilo (6.12 g, 57.4 mmol, 6.01 mL, CAS# 79-30-1) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo solución de NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (7 g, 83 % de rendimiento) en forma de goma blanca. LC-MS (ESI^+) *m/z* 280.3 $(M+H)^+$.

4-Cloro-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio V)



[0074] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (450 mg, 1.41 mmol, Intermedio T), 2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (589 mg, 2.11 mmol, Intermedio U) en dioxano (5 mL) y H_2O (1.5 mL) se añadió K_2CO_3 (584 mg, 4.22 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (115 mg, 140 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 89 % de rendimiento) como un aceite rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 390.1 $(M-H)^-$.

Terc-butilo 4-[3-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (Intermedio W)



Paso 1 - 1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-yodo-benceno

[0075] A una solución de 2-bromo-5-yodo-fenol (6.00 g, 20.0 mmol, CAS# 932372-99-1) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (7.65 g, 50.1 mmol, CAS# 1895-39-2) en DMF (270 mL) y H_2O (30.0 mL) se añadió Cs_2CO_3 (13.0 g, 40.1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 2). La capa orgánica se lavó con

$NaHCO_3$ ac., se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7.00 g, 90 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.56 (m, 1H).

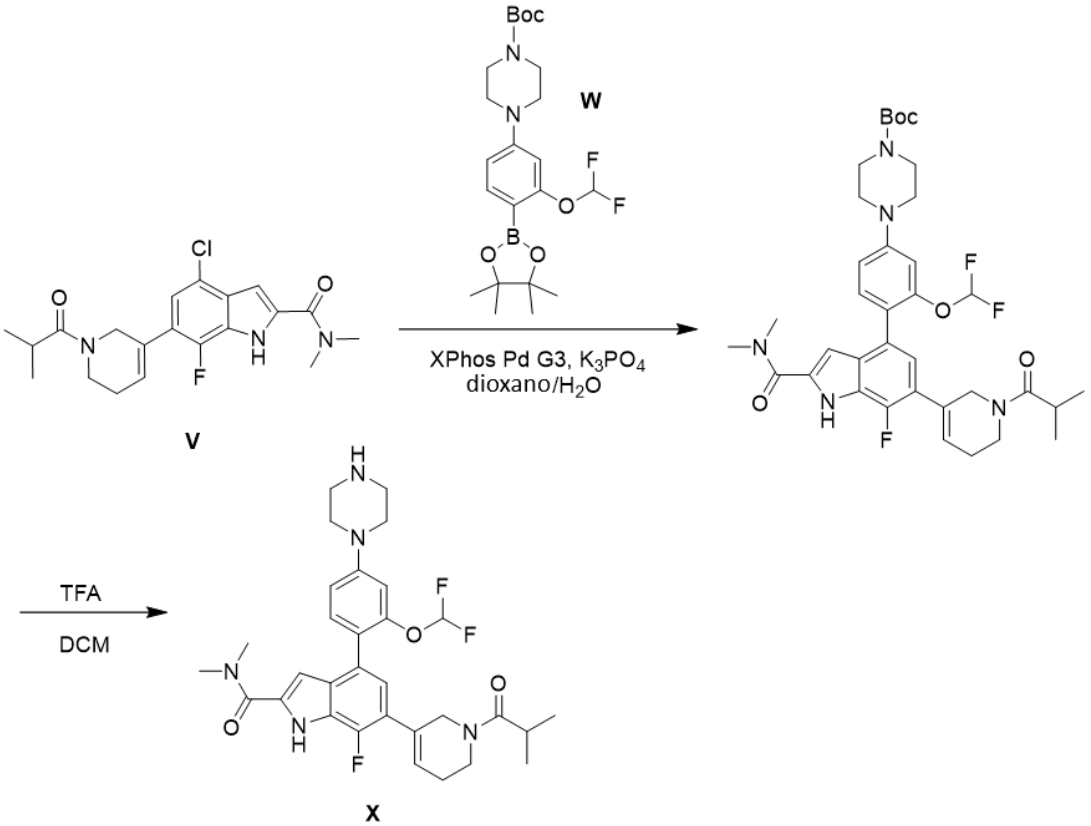
Paso 2 - Terc-butilo 4-[4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxilato

[0076] A una solución de 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-yodo-benceno (8.40 g, 24.0 mmol) y terc-butilo clorhidrato de piperazina-1-carboxilato (10.7 g, 48.1 mmol, CAS# 76535-74-5) en DMSO (80.0 mL) se añadió CuI (917 mg, 4.81 mmol), K_2CO_3 (9.98 g, 72.2 mmol) y L-prolina (554 mg, 4.81 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (13.6 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 407.1 $(M+H)^+$.

Paso 3 - Terc-butilo 4-[3-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato

[0077] A una solución de terc-butilo 4-[4-bromo-3-(difluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxilato (4.90 g, 12.0 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (15.2 g, 60.1 mmol) en dioxano (50.0 mL) se añadió KOAc (3.54 g, 36.1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (880 mg, 1.20 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 8 horas. Se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (9.17 g, 36.1 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (880 mg, 1.20 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto del título (3.50 g, 56 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.28 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.29 - 3.12 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 11H).

4-(2-(Difluorometoxi)-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio X)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(3-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

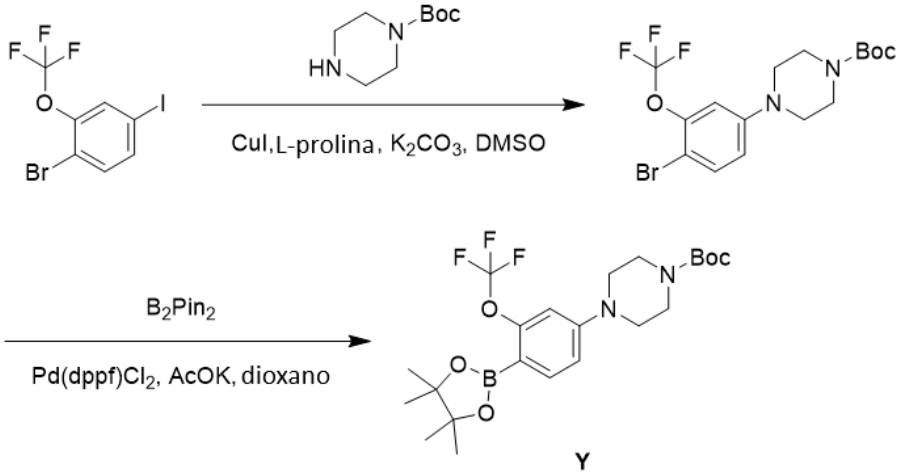
[0078] A una solución de 4-cloro-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (200 mg, 510 μmol, Intermedio V), terc-butilo 4-(3-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (278 mg, 612 μmol, Intermedio W) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.6 mL) se añadió K_3PO_4 (325 mg, 1.53 mmol) y XPhos Pd G3 (43.2 mg, 51.0 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 82 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 684.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(2-(difluorometoxi)-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[0079] Una mezcla de terc-butilo 4-(3-(difluorometoxi)-4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (280 mg, 409 μmol) en

DCM (3 mL) y TFA (716 mg, 6.28 mmol, 466 µl) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (250 mg, TFA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 584.2 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio Y)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

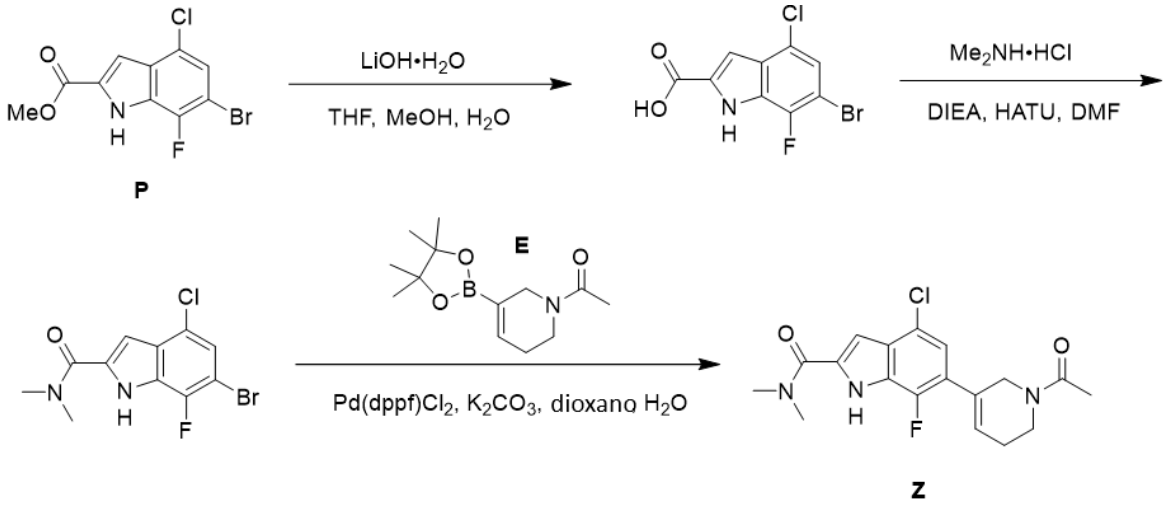
[0080] A una solución de 1-bromo-4-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (4 g, 10.9 mmol, CAS# 1187984-18-4), terc-butil piperazina-1-carboxilato (4.86 g, 21.8 mmol, CAS # 57260-71-6) en DMSO (50 mL) se añadió K_2CO_3 (4.52 g, 32.7 mmol), L-prolina (251 mg, 2.18 mmol) y CuI (415 mg, 2.18 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y diclorometano (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (3.3 g, 70 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 424.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

[0081] A una solución de terc-butilo4-(4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato (3.00 g, 7.05 mmol) y B_2Pin_2 (8.96 g, 35.3 mmol) en dioxano (30.0 mL) se añadió KOAc (2.08 g, 21.7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (516 mg, 706 µmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (30.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de 0~5% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 20 mL/min) para dar el compuesto del título (2 g, 59 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 473.2 $(M+H)^+$.

6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio Z)



Paso 1 - Ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[0082] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (10 g, 32.6 mmol, Intermedio P) en THF (80 mL), MeOH (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadió LiOH-H_2O (6.85 g, 163 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, se añadió HCl (1N) a la mezcla de reacción hasta que el pH fue = 7. A continuación, la mezcla se concentró *in vacuo* y se liofilizó para dar el compuesto del título (10.9 g) como sólido blanco.

Paso 2 - 6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

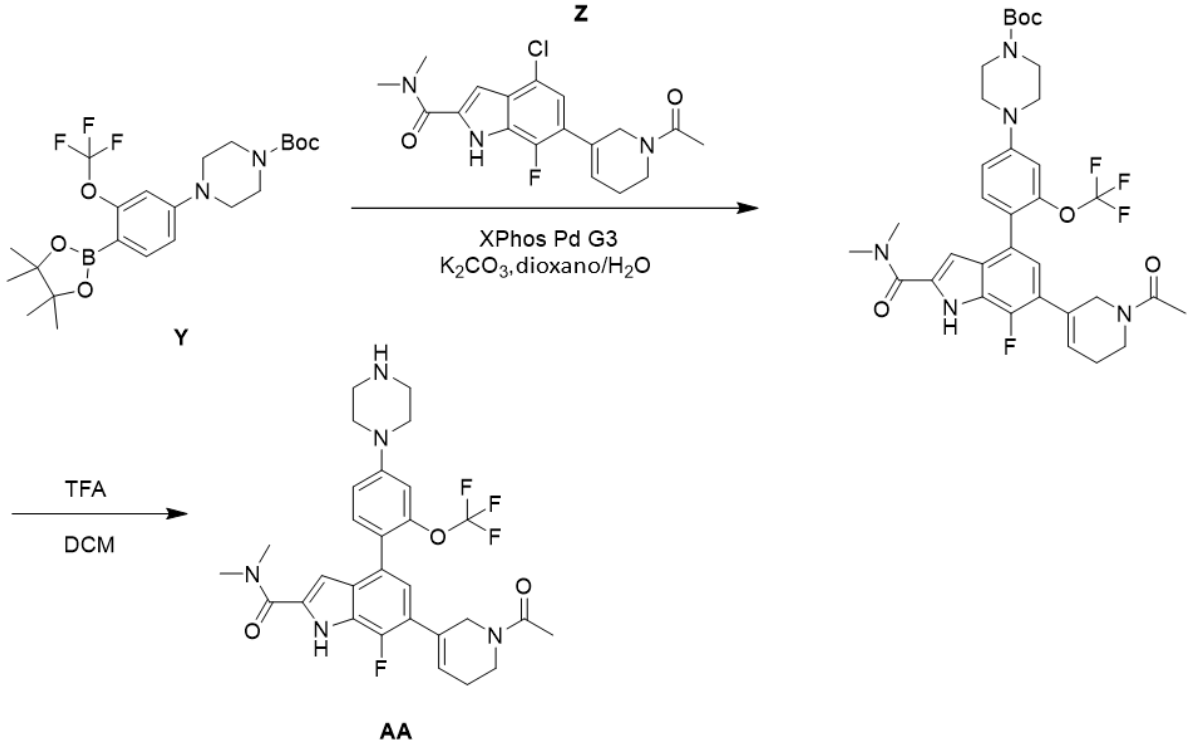
[0083] A una solución de ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (8.9 g, 30.4 mmo) en DMF (100 mL) se añadió N-metilmetanamina (4.96 g, 60.9 mmol, 5.58 mL, HCl), DIEA (11.8 g, 91.3 mmol, 15.9 mL) y HATU (12.7 g, 33.5 mmol). Después, la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (300 mL), se filtró y la torta filtrada se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (7.76 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 319.0. $(M+H)^+$.

Paso 3 - 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[0084] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (6.74 g, 21.1 mmol) en dioxano (80 mL) y H_2O (20 mL) se añadió 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (5.3 g, 21.1 mmol, Intermedio E, K_2CO_3 (8.75 g, 63.3 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1.54 g, 2.11 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de

etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (8 g) como un aceite marrón. LC-MS (ESI+) m/z 364.2. $(M+H)^+$.

6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AA)



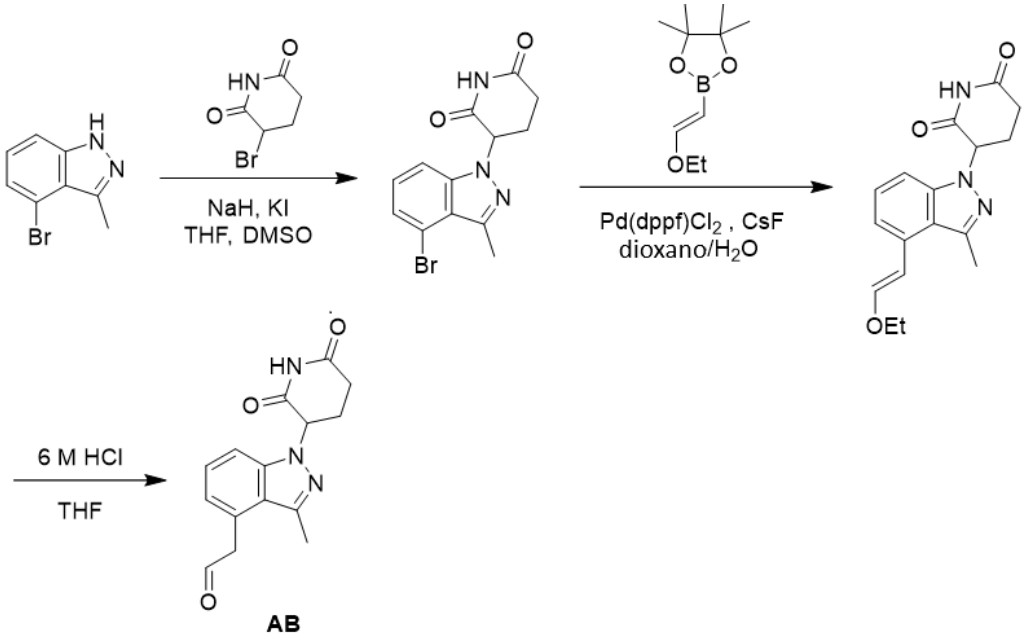
Paso 1 - terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

[0085] A una solución de 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida (770 mg, 2.12 mmol, Intermedio Z) y terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato(1.00 g, 2.12 mmol, Intermedio Y) en dioxano (10.0 mL) y H_2O (1.00 mL) se añadió XPhos Pd G3 (179 mg, 211 μmol) y K_3PO_4 (1.35 g, 6.35 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de 20~80% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 30 mL/min) para dar el compuesto del título (1.00 g, 66 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 674.5 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

[0086] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (1.00 g de 1.48 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió TFA (3.07 g de 26.9 mmol) después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.16 g) en forma de aceite negro. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 574.3 (M+H)$^+$.

2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído (Intermedio AB)



Paso 1 - 3-(4-Bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[0087] A una solución de 4-bromo-3-metil-1H-indazol (2 g, 9.48 mmol, CAS# 1159511-73-5) en THF (25 mL) y DMSO (25 mL) se añadió NaH (1.14 g, 28.4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a continuación a 0 °C durante 2 horas. Después, se añadieron 3-bromopiperidina-2,6-diona (2.73 g, 14.2 mmol, CAS#62595-74-8) y KI (1.26 g, 7.58 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con FA (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (2.6 g, 76 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 323.0. (M+H)$^+$.

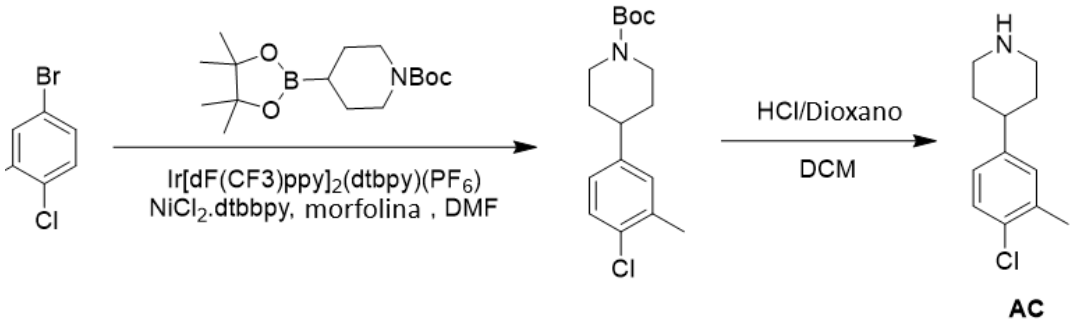
Paso 2 - (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[0088] A una solución de (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (541 mg, 2.73 mmol, CAS# 1201905-61-4) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadió 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (800 mg, 2.48 mmol), CsF (754 mg, 4.97 mmol, 183 µl) y $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (202 mg, 248 µmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 314.2. $(M+H)^+$.

Paso 3 - 2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído

[0089] A una solución de (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (800 mg, 2.55 mmol) en THF (1 mL) se añadió HCl (3 M, 4.00 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se utilizó como líquido gris en el siguiente paso sin más trabajo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 286.1 $(M+H)^+$.

4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (Intermedio AC)



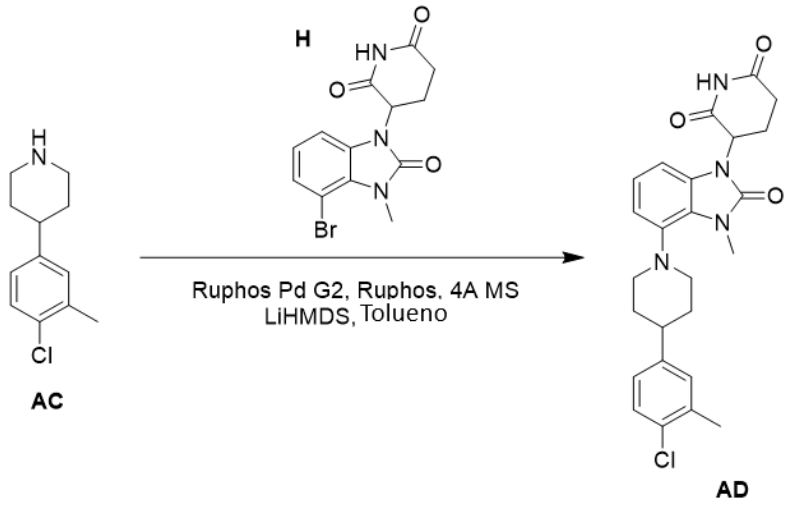
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato

[0090] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-metil-benceno (25.0 g, 122 mmol, CAS # 54932-72-8), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina-1-carboxilato (75.7 g, 243 mmol, CAS# 1048970-17-7), hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (1.36 g, 1.22 mmol), dicloroniquel de 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (726 mg, 1.83 mmol) y morfolina (15.9 g, 183 mmol) en DMF anhidro (150 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante tres veces. A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno y LED azul. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con agua (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (19.0 g, 45 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 254.0 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina

[0091] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina-1-carboxilato (4.7 g, 15 mmol) en DCM (30 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 14 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (3.5 g, 90% de rendimiento) como sólido púrpura. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 210.1 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 4H).

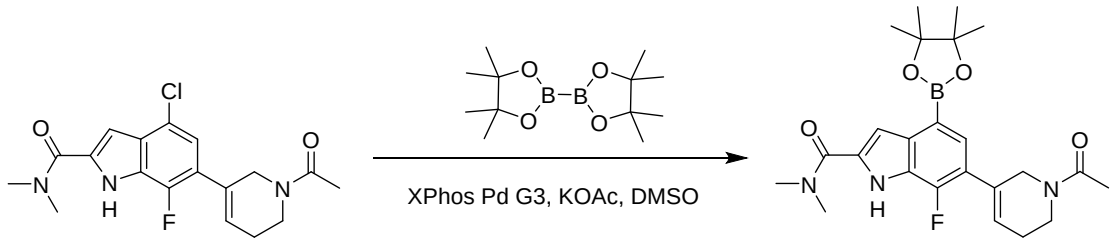
3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio AD)



Paso 1 - 3-(4-(4-(4-Cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[0092] A una mezcla de 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (1.86 g, 8.87 mmol, intermedio AC), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (2.5 g, 7.39 mmol, intermedio H) en tolueno (100 mL) a 0 °C se añadió LiHMDS (1 M, 55.5 mL). Después se añadió RuPhos (517 mg, 1.11 mmol), [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (574 mg, 739 μmol), y 4A MS (4 g) y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (750 mg, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 467.2 (M+H)$^+$.

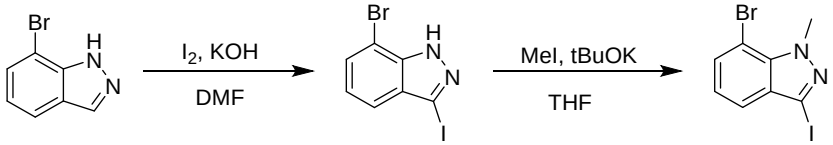
6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AE)



Z **AE**

[0093] A una solución de 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (8 g, 22.0 mmol, Intermedio Z) en DMSO (100 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13.9 g, 55.0 mmol), KOAc (6.47 g, 65.9 mmol) y XPhos Pd G3 (1.86 g, 2.20 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (3.5 g) como sólido amarillo. LCMS (ESI^+) *m/z* 456.1. $(M+H)^+$.

7-Bromo-3-yodo-1-metil-1H-indazol (Intermedio AF)



AF

Paso 1 - 7-Bromo-3-yodo-1H-indazol

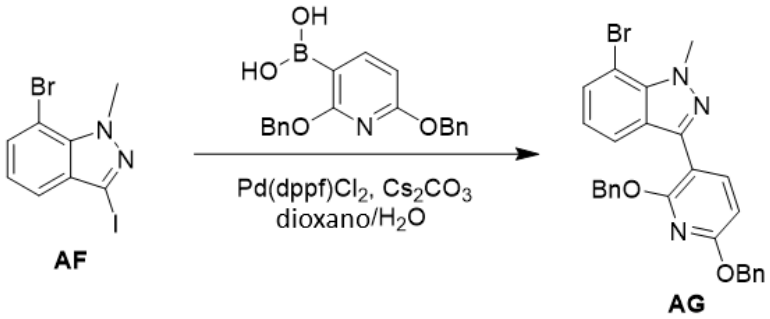
[0094] A una solución de 7-bromo-1H-indazol (40.0 g, 203 mmol, CAS# 53857-58-2) e I_2 (77.3 g, 305 mmol) en DMF (1.1 l) se añadió KOH (17.1 g, 305 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Al finalizar, se apagó con agua (1 l), seguida de solución acuosa saturada de sulfito de sodio (0.5 l). A continuación, se filtró la mezcla de reacción y la torta del filtro se disolvió con acetato de etilo (1 l). La solución orgánica se lavó con salmuera (500 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (66 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 322.6 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-Bromo-3-yodo-1-metil-1H-indazol

[0095] A una solución de 7-bromo-3-yodo-1H-indazol (56.0 g, 173 mmol) en THF (1000 mL) se añadió tBuOK (1 M, 347 mL) gota a gota a 0 °C con agitación durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota una solución de yodometano (44.3 g, 312 mmol) en THF (200 mL) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró

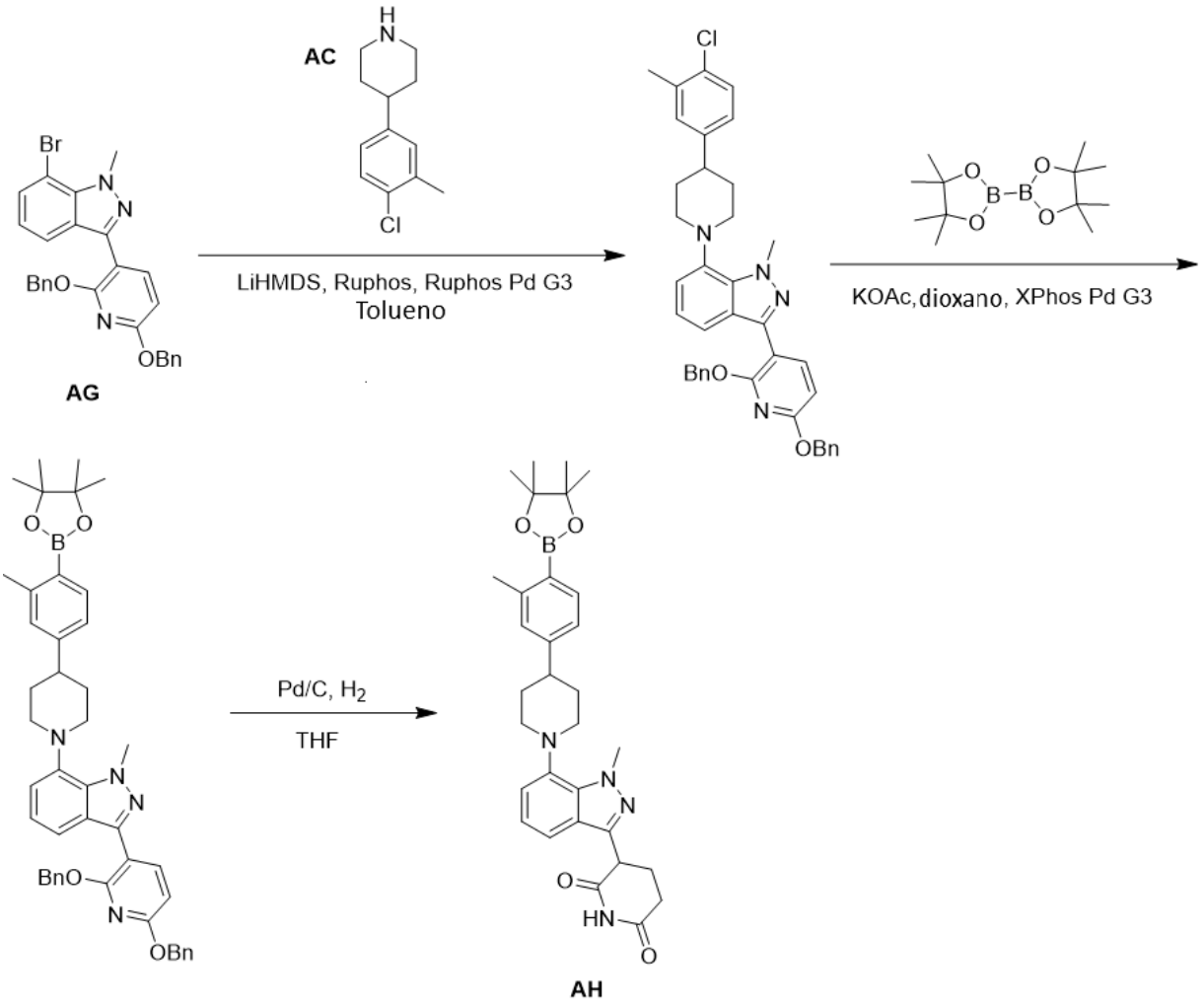
y el filtro se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (33.3 g, 57 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 338.7 $(M+H)^+$.

3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1H-indazol (Intermedio AG)



[0096] A una solución de 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (16.5 g, 49.0 mmol, Intermedio AF) y ácido (2,6-dibenciloxi-3-piridil)borónico (16.4 g, 49.0 mmol, CAS# 2096339-92-1) en dioxano (660 mL) y H_2O (160 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (3.58 g, 4.90 mmol) y Cs_2CO_3 (47.9 g, 147 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (2 L) a 25 °C, y luego se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (2 L × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (23.0 g, 45 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 500.0 $(M+H)^+$.

3-(1-metil-7-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio AH)



Paso 1 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol

[0097] Una mezcla de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.00 g, 2.00 mmol, Intermedio AG), 4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperidina (503 mg, 2.40 mmol, intermedio AC) y LiHMDS (1 M, 9.99 mL) en tolueno (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos en atmósfera de N_2. Después, se añadieron RuPhos (93.3 mg, 200 μmol) y RuPhos Pd G3 (167 mg, 200 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, y después se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (1 g, 64 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 629.2 $(M+H)^+$.

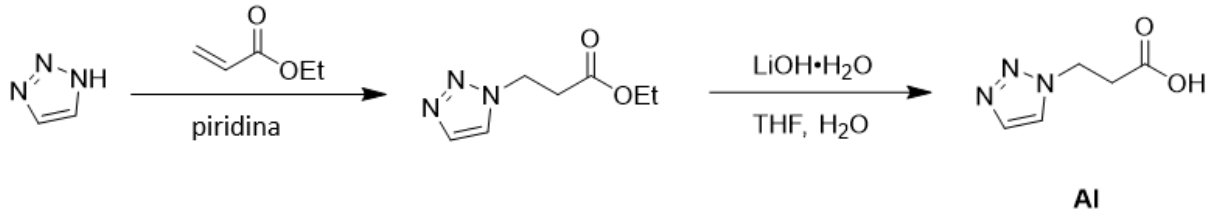
Paso 2 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol

[0098] Una mezcla de 7-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-piperidil]-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.00 g, 1.59 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.02 g, 7.95 mmol, CAS#73183-34-3), XPhos Pd G3 (135 mg, 159 μmol) y KOAc (468 mg, 4.77 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.1% de condición FA) para dar el compuesto del título (650 mg, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 721.1 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-(1-Metil-7-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

[0099] A una solución de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-7-[4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]indazol (650 mg, 902 μmol) en THF (10 mL) se añadió Pd/C (10% en peso, 960 mg) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (40 Psi) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (480 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 543.1 $(M+H)^+$.

Ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (Intermedio AI)



AI

Paso 1 - 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de etilo

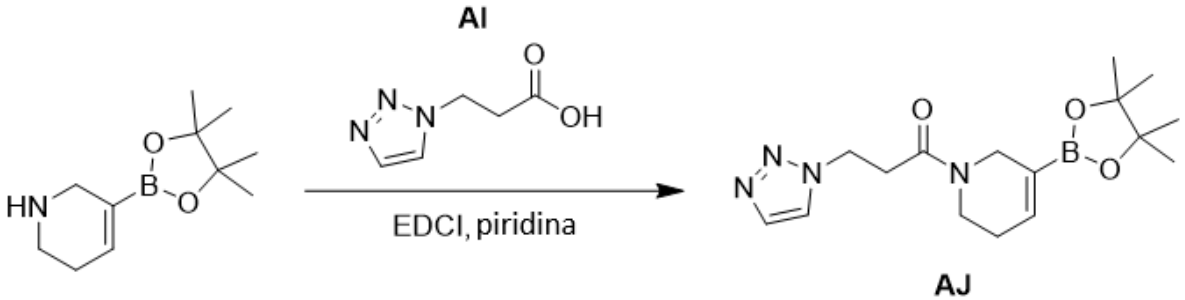
[00100] A una solución de 1H-1,2,3-triazol (30.0 g, 434 mmol, 25.2 mL, CAS# 288-35-7) en acrilato de etilo (43.5 g, 434 mmol, 47.2 mL, CAS# 140-88-5) se añadió piridina (3.44 g, 43.4 mmol, 3.51 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto en bruto se purificó mediante columna de fase inversa (C18, 40 g; condición: agua/acetonitrilo = 1/0 a 0/1, 0.1% de ácido fórmico) y se liofilizó. El compuesto del título (28.9 g, 39 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 3H).

Paso 2 - Ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico

[00101] A una solución de 3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de etilo (15.0 g, 88.7 mmol) en THF

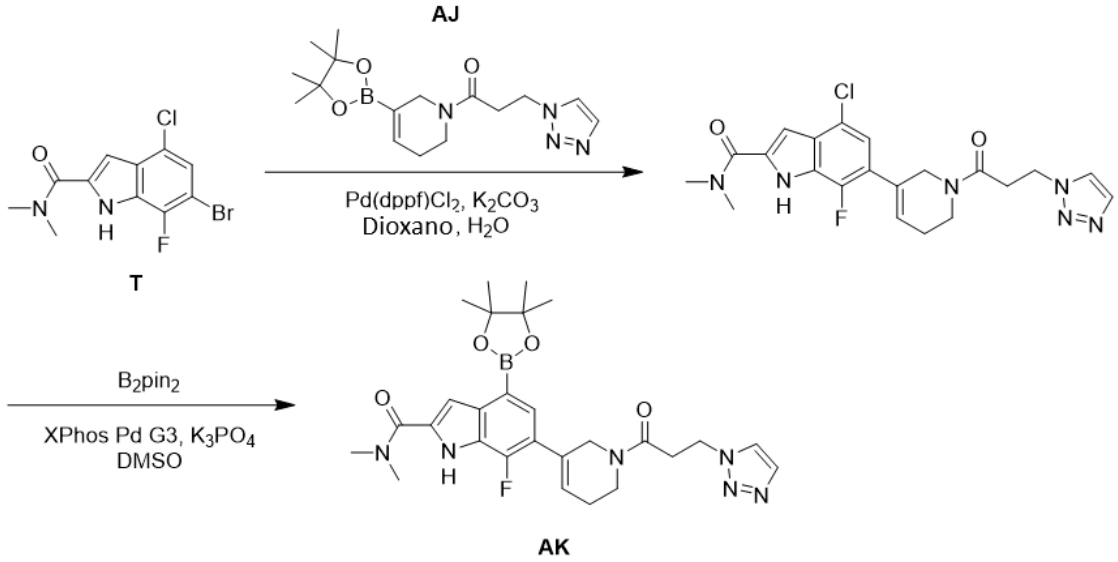
(75.0 mL) y H_2O (75.0 mL) se añadió LiOH•H_2O (7.44 g, 177 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 hora. Al finalizar, el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 5 añadiendo HCl (1 M). La mezcla se liofilizó para obtener el compuesto del título (19.5 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 2H).

1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio AJ)



Una mezcla de ácido 3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (24.9 g, 114 mmol, Intermedio AI), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (28.1 g, 114 mmol, HCl, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio U), y EDCI (24.1 g, 126 mmol) en piridina (280 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-CN 250*70*10um;fase móvil: [Hexano-EtOH];% de B: 8%-41%, 30 minutos) para dar el compuesto del título (30.0 g, 71 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 333.0 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.85 - 7.55 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.77 (dt, *J* = 2.8, 6.0 Hz, 2H), 4.20 - 3.91 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.25 (s, 12H).

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AK)



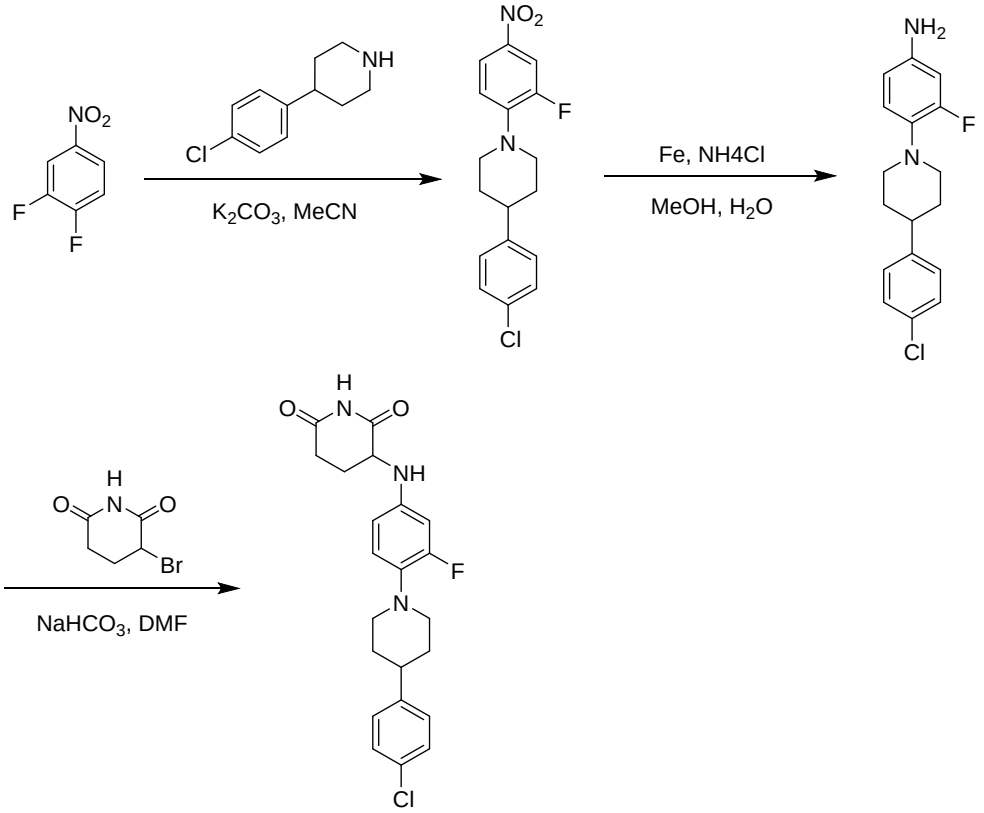
Paso 1 - 6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00102] Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.20 g, 3,76 mmol, Intermedio T), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-3-(triazol-1-il)propan-1-ona (1.25 g, 3.76 mmol, Intermedio AJ), $Pd(dppf)Cl_2$ (412 mg, 563 μmol) y K_2CO_3 (1.56 g, 11.3 mmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.1% de condición FA) para dar el compuesto del título (900 mg, 48 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00103] A una solución de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (200 mg, 450 μmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (228 mg, 899 μmol, CAS# 73183-34-3) en DMSO (4 mL) se añadieron KOAc (132 mg, 1.35 mmol) y XPhos Pd G3 (76.1 mg, 89.9 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0,1% condición FA) para dar el compuesto del título (80 mg, 27 % de rendimiento) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 837.2 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio AL)



AL

Paso 1 - 4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina

[00104] A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (2 g, 12.5 mmol, 1.39 mL, CAS# 369-34-6) en MeCN (20 mL) se añadió 4-(4-clorofenil)piperidina (3.6 g, 18.8 mmol, CAS# 26905-02-2). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (3.3 g, 78 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 334.9 $(M+H)^+$.

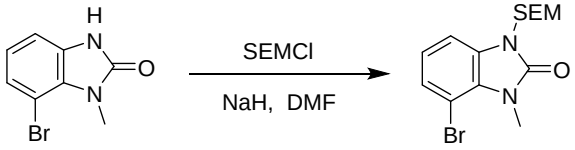
Paso 2 - 4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoroanilina

[00105] A una solución de 4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidina (2.9 g, 8.6 mmol) en EtOH (30 mL) y H_2O (30 mL) se añadió Fe (2.4 g, 43.3 mmol) y NH_4Cl (3.7 g, 69.3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2.7 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 305.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00106] A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-anilina (2.5 g, 8.2 mmol) en DMF (30 mL) se añadió $NaHCO_3$ (1.3 g, 16.4 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (3.1 g, 16 mmol, CAS# 62595-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, el residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (850 mg, 22 % de rendimiento, FA) como sólido verde. LC-MS (ESI+) m/z 416.1 $(M+H)^+$.

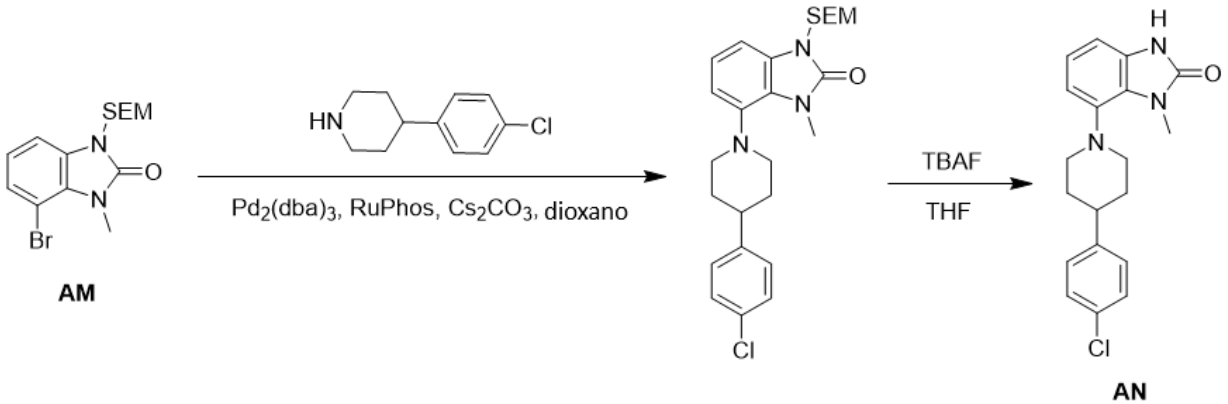
4-Bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (Intermedio AM)



AM

[00107] A una solución de 4-bromo-3-metil-1H-bencimidazol-2-ona (15 g, 66.0 mmol, CAS# 913297-44-6) en DMF (150 mL) se añadió NaH (3.96 g, 99.1 mmol, 60 % de dispersión en aceite mineral) a 0 ° C. Después de la adición, la mezcla se agitó 0 ° C durante 0.5 horas, y luego SEM-Cl (13.2 g, 79.3 mmol, 14.0 mL, CAS#76513-69-4) se añadió gota a gota a 0 ° C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a 20 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante adición de NH_4Cl saturado (200 mL) a 0 °C, se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (250 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada. NaCl (200 mL×3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (7.4 g, 30 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI+) m/z 329.0 $(M-27)^+$.

7-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (Intermedio AN)



AM **AN**

Paso 1 - 4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,3-dihidro-2H-

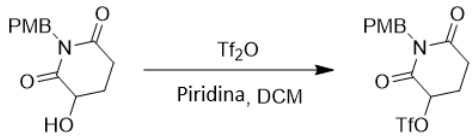
benzo[d]imidazol-2-ona

[00108] Una mezcla de 4-bromo-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona (1 g, 2.80 mmol, Intermedio AM), 4-(4-clorofenil)piperidina (1.64 g, 8.40 mmol, CAS# 26905-02-2), Cs_2CO_3 (2.74 g, 8.40 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (256 mg, 279 μmol) y RuPhos (261 mg, 559 μmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (0.8, 30 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 472.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-[4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il]-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona

[00109] A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-2-ona (900 mg, 1.91 mmol) en THF (10 mL) se añadió TBAF (1 M, 18.00 mL) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo agua helada (50 mL) a 25 °C, y después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL×2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/DCM/acetato de etilo=1/1/5 a 1/4/5) para dar el compuesto del título (400 mg, 49 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 342.0 $(M+H)^+$.

1-(4-Metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il trifluorometanosulfonato (Intermedio AO)

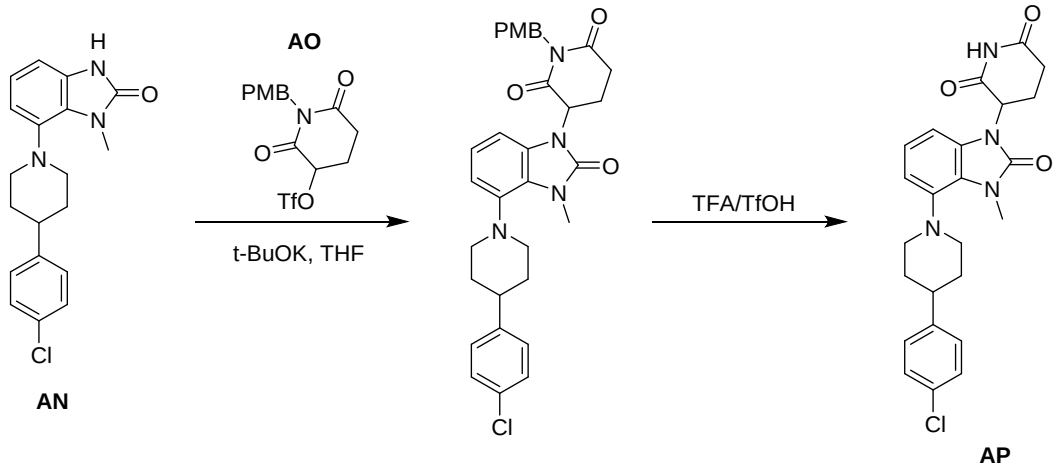


AO

[00110] A una solución de 3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (5 g, 20.0 mmol, CAS# 2357109-89-6) en DCM (50 mL) se añadió piridina (3.17 g, 40.1 mmol, 3.24 mL) y Tf_2O (8.49 g, 30.1 mmol, 4.96 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 4/1) para dar el compuesto del título (5.8 g, 74 % de rendimiento) como aceite amarillo claro. LC-MS (ESI^+) m/z 404.0 $(M+Na)^+$.

3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-

2,6-diona (Intermedio AP)



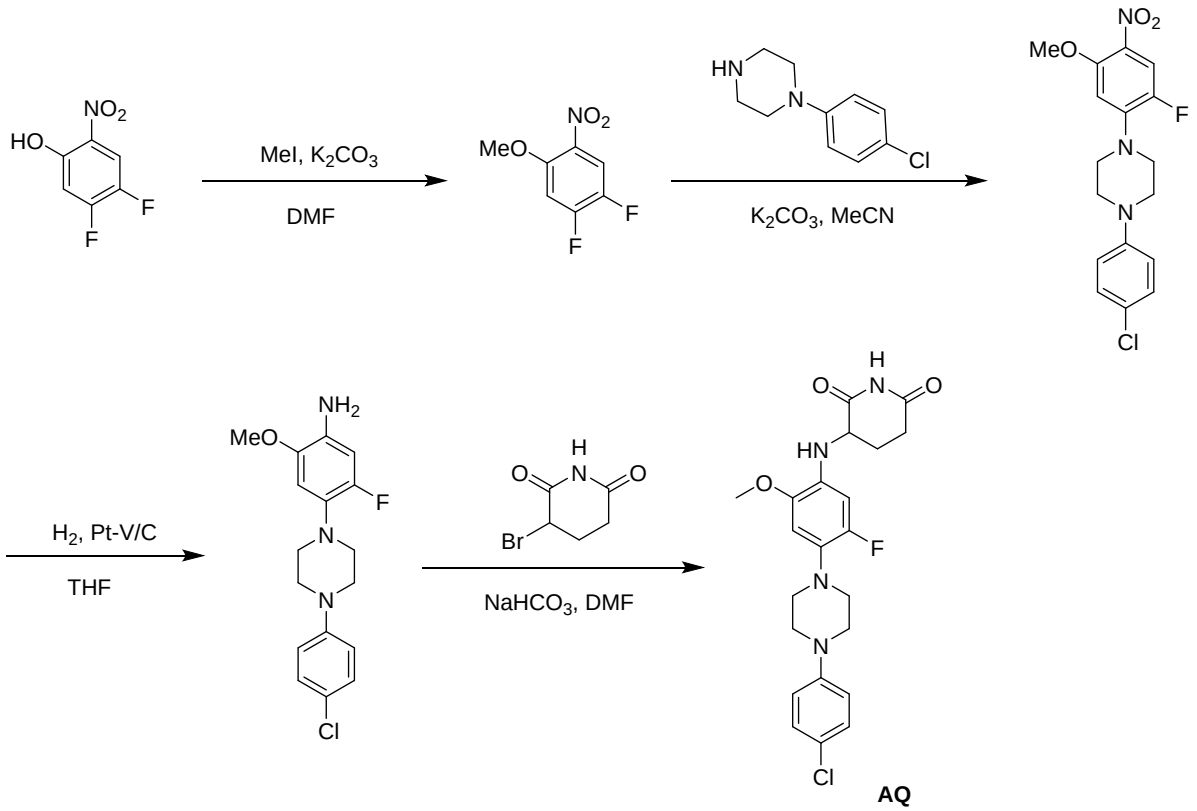
Paso 1 - 3-[4-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona

[00111] A una solución de 7-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona (350 mg, 1.02 mmol, Intermedio AN) en THF (15 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 1.54 mL) gota a gota durante 10 min a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se añadió a la solución a 0 °C trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il (781 mg, 2.05 mmol, Intermedio AO) en THF (5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo FA (1 mL) a 0 °C, se ajustó el pH a 3~4 con FA y después se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (540 mg, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 573.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-[4-(4-(4-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il]piperidina-2,6-diona

[00112] A una solución de 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona (490 mg, 855 μmol) en TFA (10 mL) se añadió TfOH (8.31 g, 4.90 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (280 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 453.0 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio AQ)



Paso 1 - 1,2-Difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno

[00113] A una mezcla de 4,5-difluoro-2-nitrofenol (5.00 g, 28.6 mmol, CAS# 55346-97-9) y K_2CO_3 (11.8 g, 85.7 mmol) en DMF (30.0 mL) se añadió MeI (12.2 g, 85.7 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (5.35 g, 99 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.87 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 6.4, 11.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

Paso 2 - 1-(4-clorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

[00114] A una mezcla de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (2.80 g, 14.8 mmol) y 1-(4-clorofenil) piperazina (3.49 g, 17.8 mmol, CAS# 38212-33-8) en MeCN (30.0 mL) se añadió K_2CO_3 (4.09 g, 29.6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Al finalizar, se añadió agua (300 mL) a la mezcla, que se filtró. La torta filtrada se lavó con MeCN (20.0 mL) y se secó para dar el compuesto del título (3.80 g, 70% del rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 366.0 (M+H) $^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 4H).

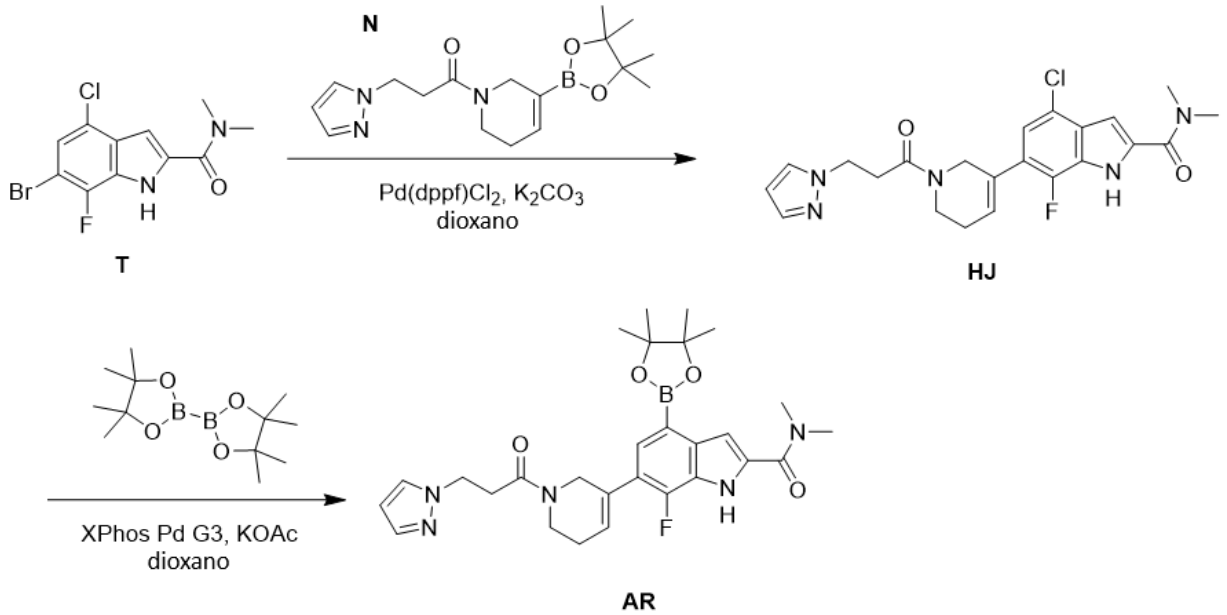
Paso 3 - 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00115] A una solución de 1-(4-clorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina (3.50 g, 9.57 mmol) en THF (150 mL) se añadió Pt-V/C (3.50 g). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h bajo H_2 (15 psi). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.9 g, 59 % de rendimiento) como sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.13 (s, 4H).

Paso 4 - 3-((4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina- 2,6-diona

[00116] A una mezcla de 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (1.00 g, 2.98 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (858 mg, 4.47 mmol) en DMF (10.0 mL)se añadió $NaHCO_3$ (500 mg, 5.96 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada. NH_4Cl aq. (50.0 mL) a 0°C, se diluyó con agua (50.0 mL), se filtró y la torta del filtro se secó para dar el bruto. El bruto se trituró con EA (150 mL) a 25 °C durante 30 min, se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (0.60 g, 45 % de rendimiento) como sólido verde salvia. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 447.1 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.75 - 6.49 (m, 2H), 5.45 - 4.81 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H).

6-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (Intermedio AR)



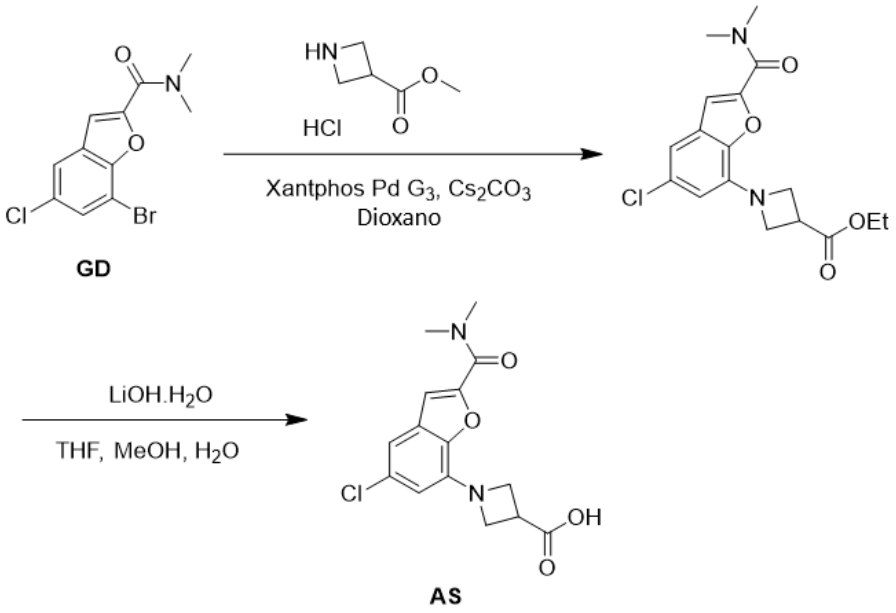
Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio HJ)

[00117] A una solución de 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (15.6 g, 46.9 mmol, Intermedio N) y 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (15 g, 46.9 mmol, Intermedio T) en dioxano (100 mL) y H_2O (20 mL) se añadió K_2CO_3 (19.5 g, 141 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3.83 g, 4.69 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a DCM: MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (14.7 g, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 444.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-[1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00118] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (12.8 g, 28.8 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (14.6 g, 57.7 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió XPhos Pd G3 (2.44 g, 2.88 mmol) y KOAc (8.49 g, 86.5 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (11 g, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 536.2 $(M+H)^+$.

Ácido 1-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)benzofurano-7-il)azetidina-3-carboxílico (Intermedio AS)



GD

AS

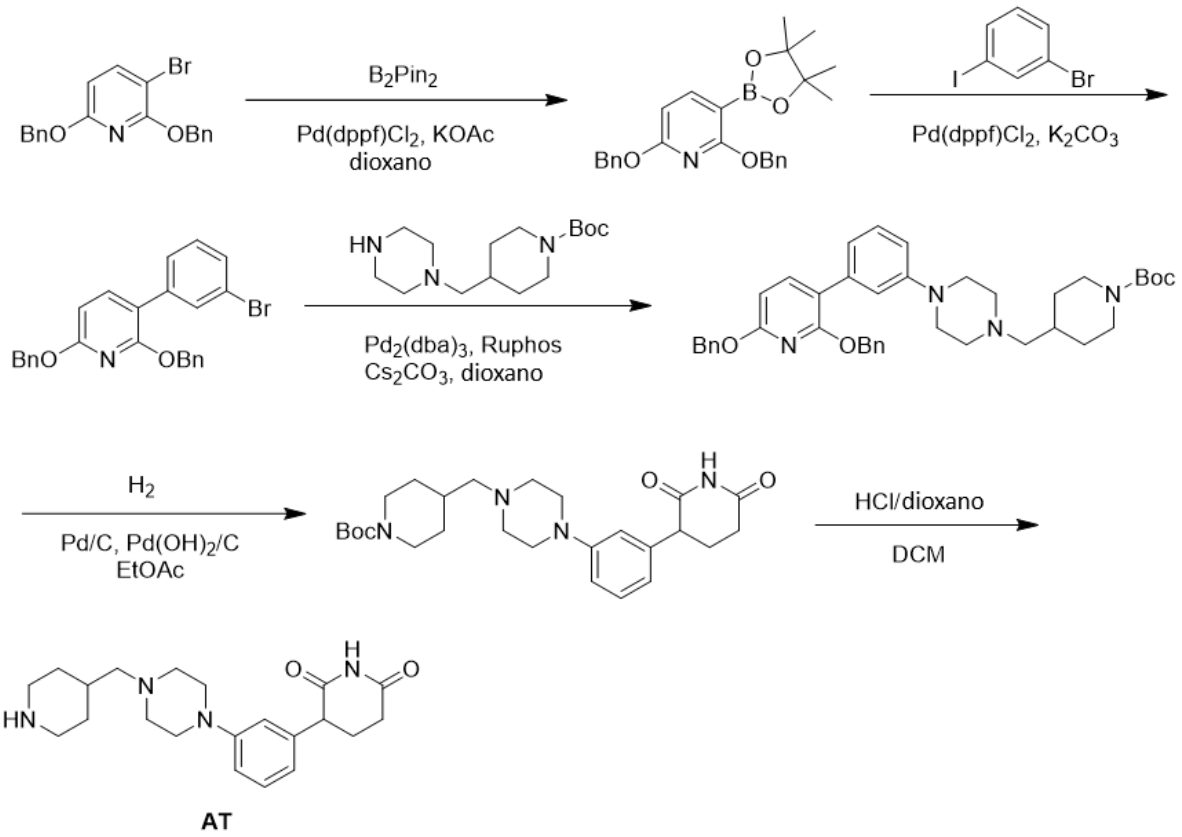
Paso 1 - 1-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)benzofurano-7-il)azetidina-3-carboxilato de metilo

[00119] Una mezcla de 7-bromo-5-cloro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (2 g, 6.61 mmol, Intermedio GD) clorhidrato de azetidina-3-carboxilato de metilo (1.00 g, 6.61 mmol, CAS# 100202-39-9), Cs_2CO_3 (6.46 g, 19.8 mmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxipaladio (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenilfosfano (626 mg, 661 μmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.6 g, 72 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 337.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido 1-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)benzofurano-7-il)azetidina-3-carboxílico

[00120] Una solución de 1-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)benzofurano-7-il)azetidina-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1.19 mmol) y $LiOH.H_2O$ (125 mg, 2.97 mmol) en THF (2 mL), MeOH (1 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (2 mL) y se extrajo con DCM (3 mL x 3). La fase acuosa combinada se trató con NH_4Cl para ajustar el pH=6~7, después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra, $H_2O(NH_4CO_3)$/ACN; 10 %-60 %) para dar el compuesto del título (274 mg, 72 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.1 $(M+H)^+$.

3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio AT)



AT

Paso 1 - 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

[00121] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (40 g, 110 mmol, CAS# 16727-47-2), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (80 g, 300 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió Pd(dppf) Cl_2 (7.91 g, 10.8 mmol) y KOAc (31.81 g, 324.1 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se extrajo con agua (200 mL) y acetato de etilo (250 mL) tres veces. A continuación, la fase orgánica se concentró en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (88 g) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 418.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2,6-dibenciloxi-3-(3-bromofenil)piridina

[00122] A una mezcla de 1-bromo-3-yodo-benceno (6.78 g, 24.0 mmol, 3.05 ml, CAS#591-18-4) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (10 g, 20 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se añadió Pd(dppf) Cl_2 (1.75 g, 2.40 mmol) y K_2CO_3 (9.94 g, 71.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se lavó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mLx3). A continuación, la fase orgánica se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 21/1 a 30/1) para dar el compuesto del título (5 g) en forma de aceite amarillo.

LC-MS (ESI^+) *m/z* 448.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - Terc-butil 4-[[4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato

[00123] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(3-bromofenil)piridina (3.7 g, 8.3 mmol) y terc-butilo 4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato (2.82 g, 9.95 mmol, CAS# 381722-48-1) en dioxano (10 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (227.73 mg, 248.69 μmol), Cs_2CO_3 (8.10 g, 24.9 mmol), RuPhos (386.83 mg, 828.97 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se lavó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mLx3). A continuación, la fase orgánica se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 21/1 a 30/1) para dar el compuesto del título (5 g) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 649.5 $(M+H)^+$.

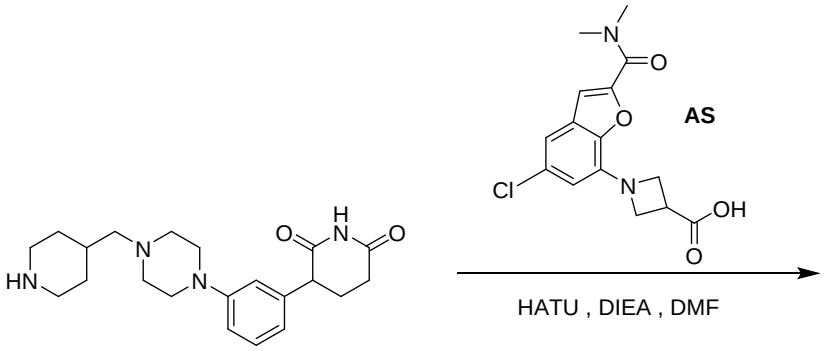
Paso 4 - Terc-butilo 4-[[4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato

[00124] A una solución de terc-butilo 4-[[4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato (2.1 g, 3.2 mmol) en EA (20 mL) se añadió Pd/C (1 g, 10 % en peso) y $Pd(OH)_2$ (909.06 mg, 3.24 mmol, 50% en peso). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo N_2. Una vez completada, la mezcla se filtró con EA (100 mL). El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (520 mg, 34 % de rendimiento) como aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (a d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J* = 4.9, 11.2 Hz, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.77 - 2.53 (m, 6H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.20 (a d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.70 (a d, *J* = 12.1 Hz, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (a dd, *J* = 2.3, 12.1 Hz, 2H)

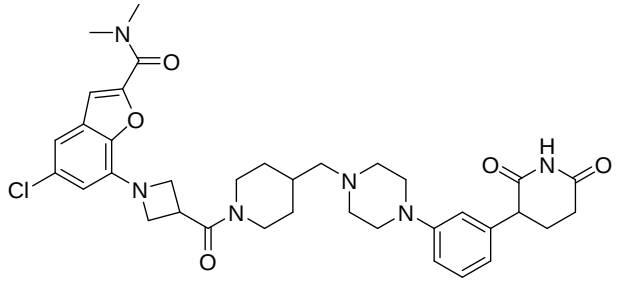
Paso 5 - 3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00125] A una solución de terc-butilo 4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato (100 mg, 212 μmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 1.06 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (93 mg, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 371.2 $(M+H)^+$.

5-cloro-7-(3-(4-((4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)azetidin-1-il)-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio AU)



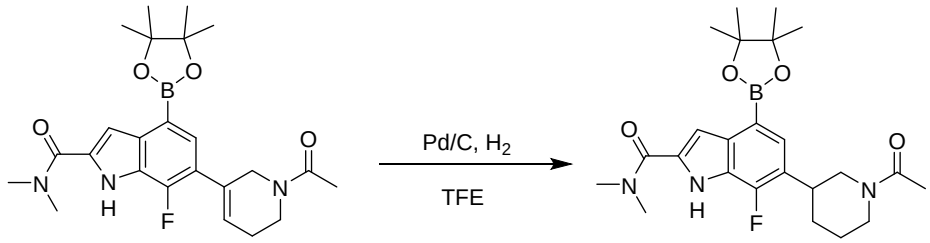
AT



AU

[00126] Se agitó a 25 °C una solución de 3-(3-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (86 mg, 211 μmol, HCl, Intermedio AT) y DIEA (72.8 mg, 564 μmol, 98.2 μl) en DMF (0.8 mL). A continuación, se añadieron a la mezcla HATU (69.6 mg, 183 μmol) y ácido 1-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)benzofurano-7-il)azetidina-3-carboxílico (45.5 mg, 141 μmol, Intermedio AS) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (84 mg, 84 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.71 - 6.57 (m, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 3H), 4.19 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.64 (a dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.25 (s a, 6H), 3.15 - 2.99 (m, 8H), 2.62 (a dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 4H), 2.30 - 2.09 (m, 3H), 2.02 (dt, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.15 - 0.90 (m, 2H), 1.09 - 0.89 (m, 1H).

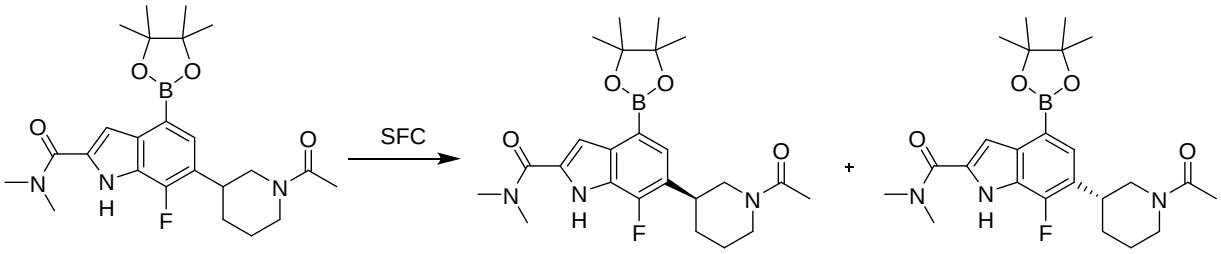
6-(1-Acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AU)



AE AU

[00127] A una solución de 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (2.4 g, 5.27 mmol, Intermedio AE) en TFE (20 mL) se añadió Pd/C (2 g, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C durante 3 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr con mucho cuidado, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo y se recogió el catalizador. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (3.5 g) como sólido amarillo. LCMS (ESI^+) *m/z* 458.3. $(M+H)^+$.

(S)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AV) y (R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio AW)

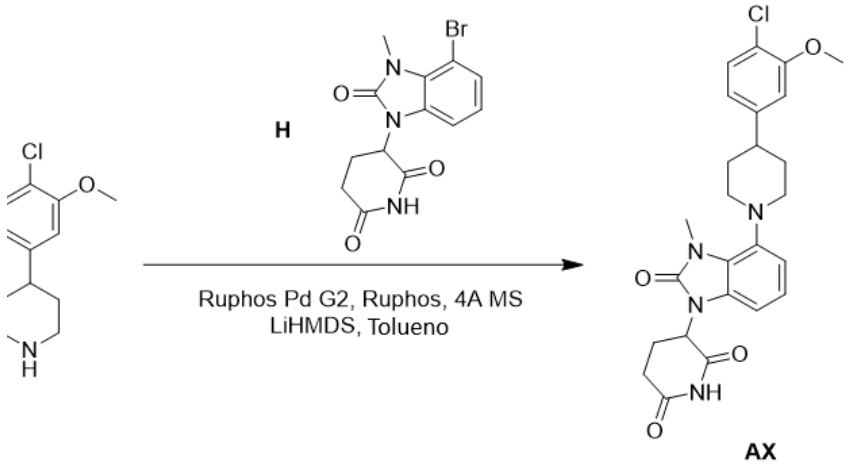


AU AV AW

[00128] La 6-(1-Acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (3.5 g, Intermedio AU) se purificó por HPLC de fase inversa (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1(250 mm*25mm, 10 um);fase móvil: [CO_2-MeOH(0.1 %NH_3H_2O)];% de B:40 %, modo de elución isocrática) para dar (S)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (650 mg, 26 % de rendimiento) como sólido blanco (LCMS (ESI^+) *m/z* 457.9.). $(M+H)^+$) y (R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (600 mg, 26 % de rendimiento) como sólido amarillo (LCMS (ESI^+) *m/z* 458.2.). $(M+H)^+$). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

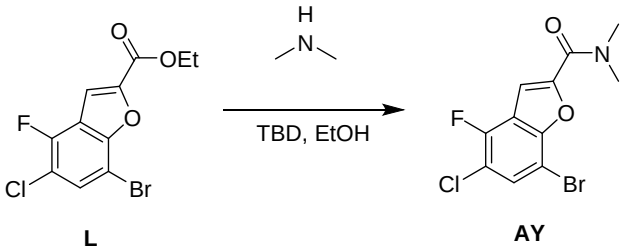
3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)piperidina-2,6-diona (Intermedio AX)



[00129] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (700 mg, 2.07 mmol, Intermedio H) en tolueno anhidro (10 mL) se añadió 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidina (450 mg, 1.72 mmol, HCl, CAS# 2168546-59-4) y tamices moleculares de 4Å (2 g) a 0 °C. A continuación, se añadió LiHMDS (1 M 10.3 mL) en atmósfera de nitrógeno, seguido de RuPhos (120 mg, 257 μmol) y RuPhos Pd G2 (133 mg, 172 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se apagó con HCO_2H hasta que el pH=6 y, a continuación, se concentró para dar un producto en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (450 mg, 50 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 483.2 $(M+H)^+$.

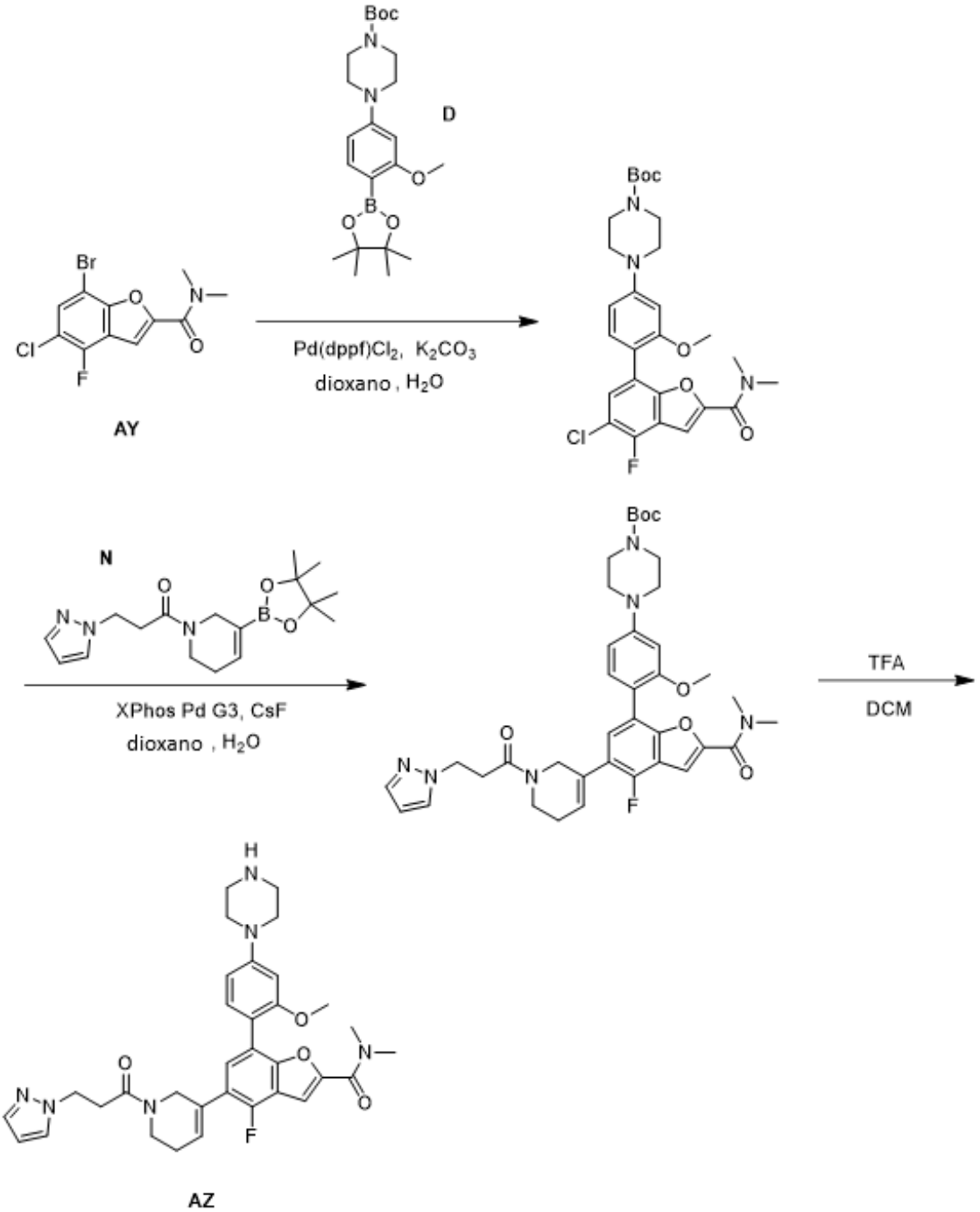
7-bromo-5-cloro-4-fluoro-N,N-dimetil-benzofurano-2-carboxamida (Intermedio AY)



[00130] A una solución de 7-bromo-5-cloro-4-fluoro-benzofurano-2-carboxilato de etilo (1 g, 3 mmol, Intermedio L) en EtOH (10 mL) se añadió 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (85.7 mg, 616 μmol, CAS# 5807-14-7). Después se añadió gota a gota N-metilmetanamina (2 M en THF, 2.31 mL, CAS# 124-40-3). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se filtró. La torta de filtración se secó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo/etanol = 10/1 a 15 °C durante 2 horas y, a continuación, se filtró para obtener el compuesto del título (1.1 g, 96 % de rendimiento) como sólido

blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 320.1 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.25 (s a, 3H), 3.04 (s a, 3H).

5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio AZ)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00131] Una mezcla de 7-bromo-5-cloro-4-fluoro-N,N-dimetil-benzofurano-2-carboxamida (600 mg, 1.87 mmol, Intermedio AY), terc-butilo 4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato (783 mg, 1.87 mmol, intermedio D), Pd(dppf)Cl_2 (136 mg, 187 μmol) y K_2CO_3 (641 mg, 4.68 mmol) en dioxano (4 mL), se desgasificó H_2O (1 mL) y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (660 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 490.2 $(M-55)^+$.

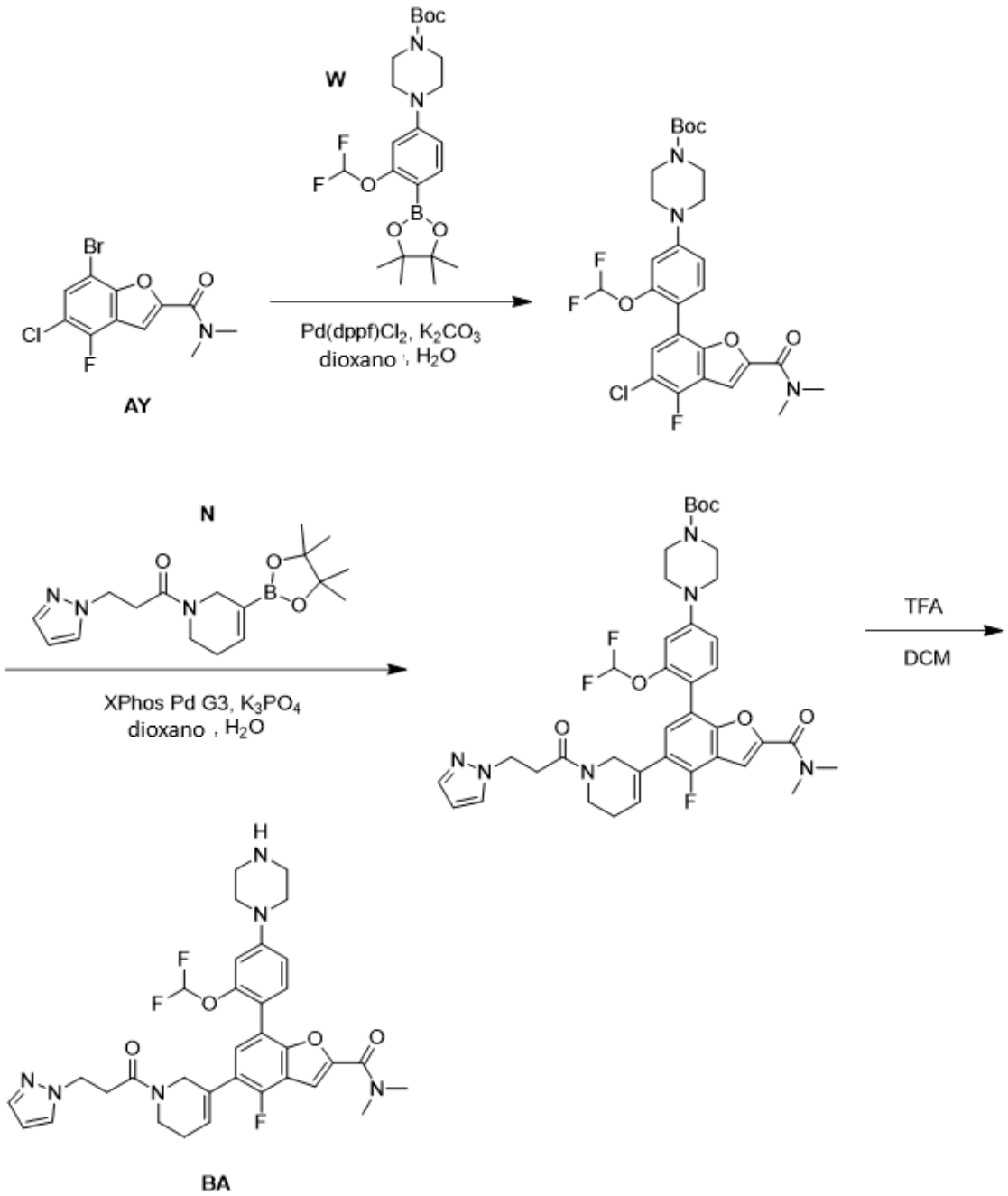
Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00132] Una mezcla de terc-butilo 4-[4-[5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-benzofurano-7-il]-3-metoxi-fenil]piperazina-1-carboxilato (660 mg, 1.24 mmol), 3-pirazol-1-il-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]propan-1-ona (410 mg, 1.24 mmol, intermedio N), XPhos Pd G3 (105 mg, 124 μmol) y CsF (565 mg, 3.72 mmol, 137 μL) en dioxano (6 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL ×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (600 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 701.4 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00133] A una solución de terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-5-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]benzofurano-7-il]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-carboxilato (200 mg, 285 μmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0.2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, TFA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 601.3 $(M+H)^+$.

5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-(difluorometoxi)-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio BA)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-(difluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

[00134] A una solución de 7-bromo-5-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (1 g, 3.12 mmol, Intermedio AY) y terc-butilo 4-[3-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato (1.56 g, 3.43 mmol, Intermedio W) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (228 mg, 312 μmol) y K_2CO_3 (1.29 g, 9.36 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar

el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.35 g, 64 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 512.1 $(M-55)^+$.

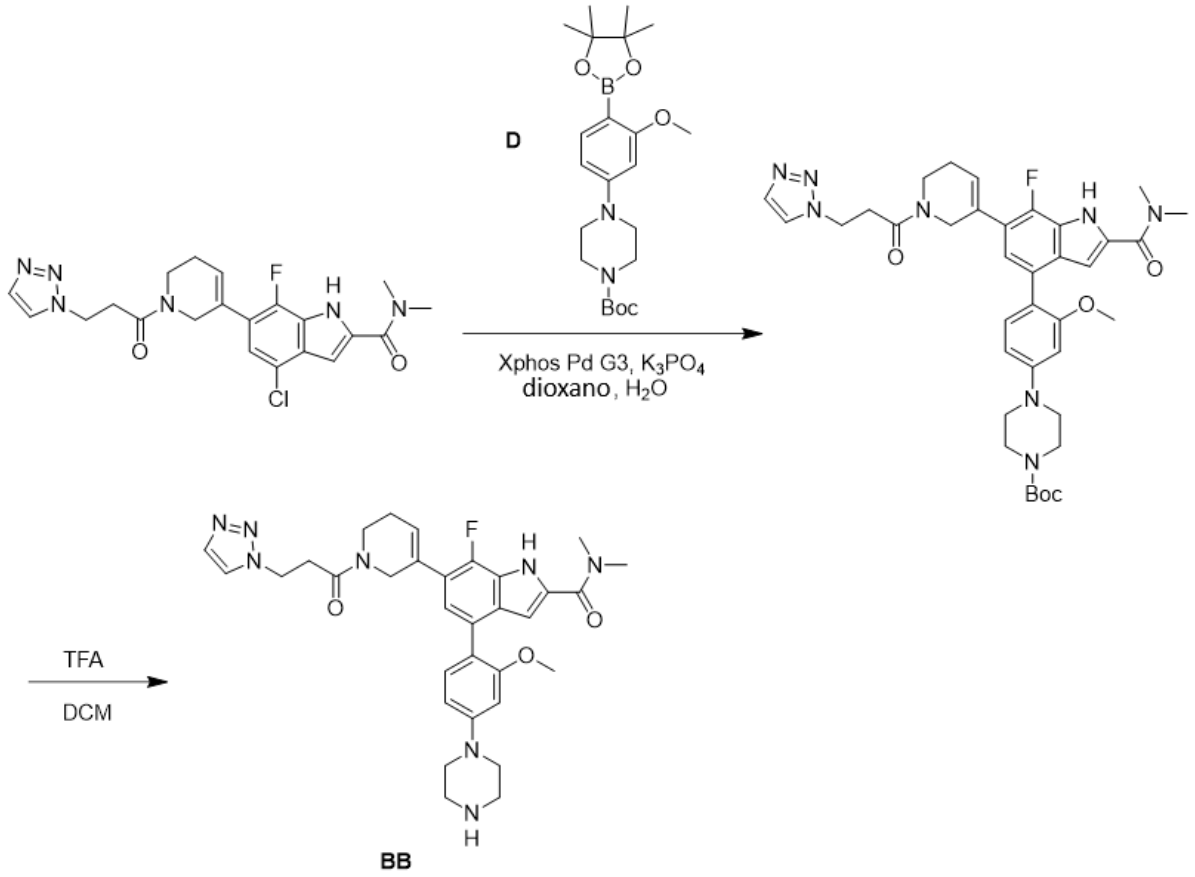
Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-(difluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

[00135] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-(difluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (600 mg, 1.06 mmol) y 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (525 mg, 1.58 mmol, Intermedio N) en dioxano (0.5 mL) y H_2O (0.1 mL) se añadió XPhos Pd G3 (89.4 mg, 106 μmol) y K_3PO_4 (673 mg, 3.17 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, DCM: MeOH =50:1) para dar el compuesto del título (550 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 737.3 $(M+H)^+$.

Paso 3- 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-(difluorometoxi)-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00136] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-(difluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (120 mg, 1623 μmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (553 mg, 4.85 mmol, 360 μL) a 25 °C, después se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (100 mg, 96 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 637.2 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BB)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

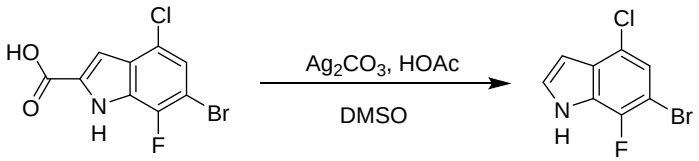
[00137] Una solución de 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (400 mg, 62 μmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AK), terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (289 mg, 692 μmol, Intermedio D), XPhos Pd G3 (53.2 mg, 62.9 μmol, CAS#1445085-55-1), y K_3PO_4 (400 mg, 1.89 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (400 mg) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 701.3 $(M+1)^+$.

Paso 2 - 6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00138] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 285 μmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (32.5 mg, 285 μmol, 21.2 μl). La mezcla se agitó a 25

°C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (170 mg, TFA) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 601.5 (M+1)$^+$.

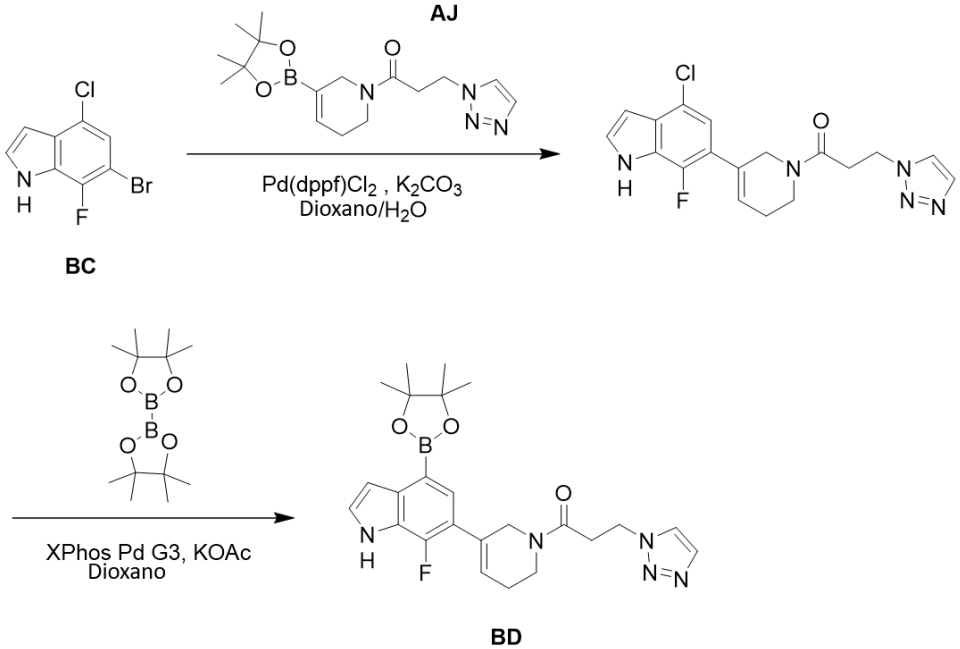
6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol (Intermedio BC)



BC

[00139] Una mezcla de ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (1.5 g, 5.13 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio T), Ag_2CO_3 (424 mg, 1.54 mmol) y HOAc (923 mg, 15.4 mmol) en DMSO (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (50 mL) a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=15/1 a 8/1) para dar el compuesto del título (350 mg, 17 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 247.6 (M+H)$^+$.

1-(5-(7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio BD)



BC

BD

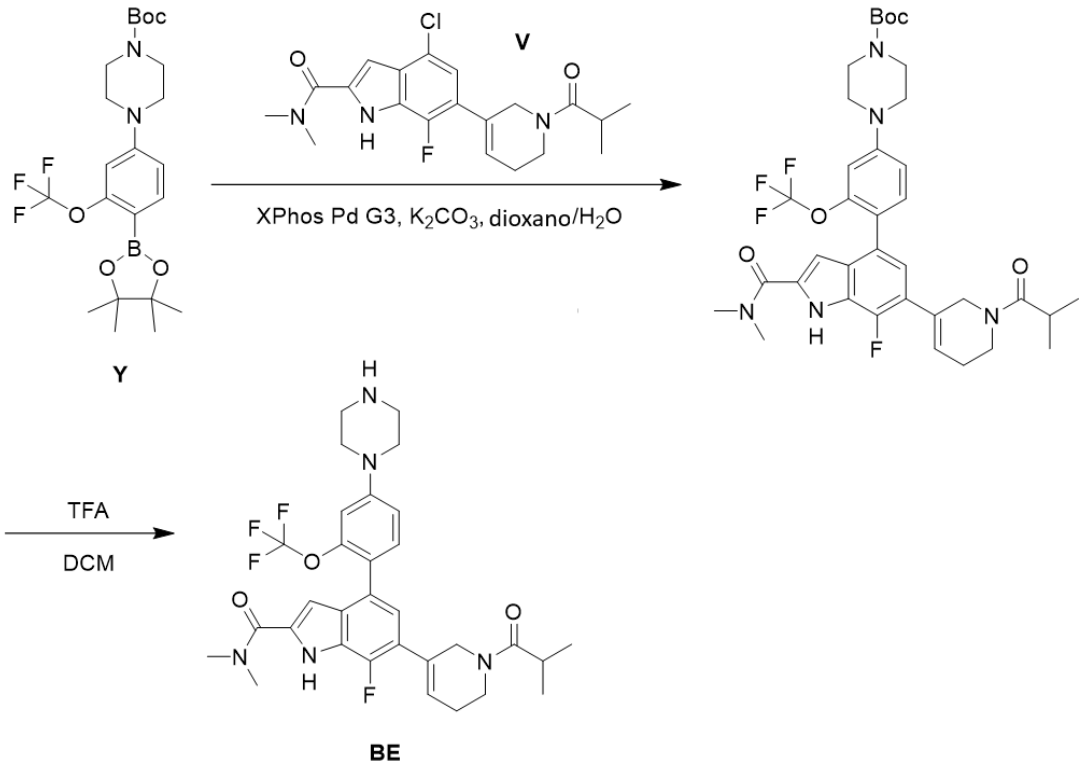
Paso 1 - 1-(5-(4-Cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona

[00140] Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol (300 mg, 1.21 mmol, Intermedio BC), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (601 mg, 1.81 mmol, intermedio AJ), K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (98.6 mg, 120 μmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1, DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 371.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 1-(5-(7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona

[00141] Una mezcla de 1-(5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (370 mg, 989 μmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (502 mg, 1.98 mmol, CAS#73183-34-3), KOAc (291 mg, 2.97 mmol), XPhos Pd G3 (167 mg, 197 μmol) y en dioxano (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1, DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 466.0 $(M+H)^+$.

7-Fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BE)



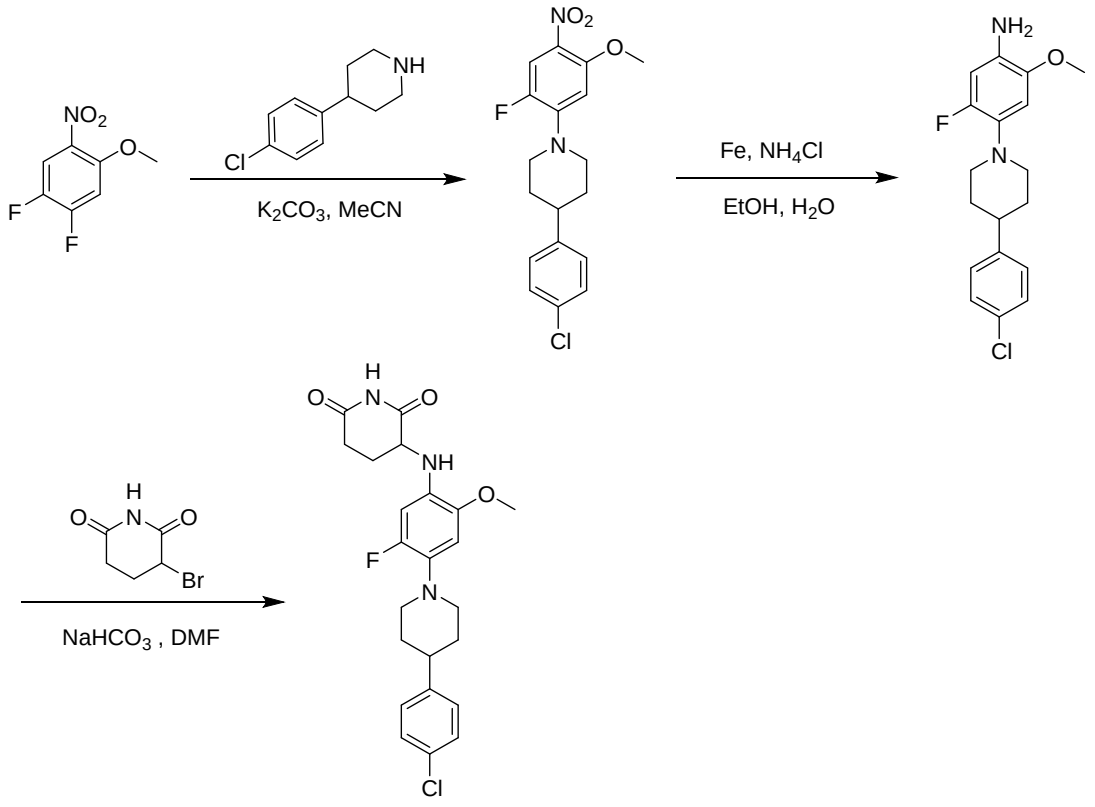
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00142] Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-5-il]-1*H*-indol-2-carboxamida (110 mg, 280 μmol, Intermedio V), *terc*-butilo 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato (132 mg, 280 μmol, Intermedio Y), XPhos Pd G3 (24.0 mg, 28.0 μmol), K_3PO_4 (178 mg, 842 μmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente 0~50 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 mL/min) para obtener el compuesto del título (150 mg, 72 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 702.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.48 - 9.36 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 6.73 - 6.55 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 3.88 - 3.53 (m, 6H), 3.47 - 3.03 (m, 10H), 2.98 - 2.77 (m, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 8H), 1.17 (dd, *J* = 7.2, 10.4 Hz, 6H).

Paso 2 - 7-Fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

[00143] A una solución de *terc*-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1*H*-indol-4-il]-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato (140 mg, 199 μmol) en DCM (1.2 mL) se añadió TFA (414 μl g, 5.59 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (279 mg, TFA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 602.3 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio BF)



BF

Paso 1 - 4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

[00144] A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (1.60 g, 8.46 mmol, CAS# 66684-64-8) en ACN (20 mL) se añadió 4-(4-clorofenil)piperidina (1.99 g, 10.2 mmol, CAS# 26905-02-2) y K_2CO_3 (3.51 g, 25.4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (90 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=6/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (3 g, 97 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* = 365.0 $(M+H)^+$.

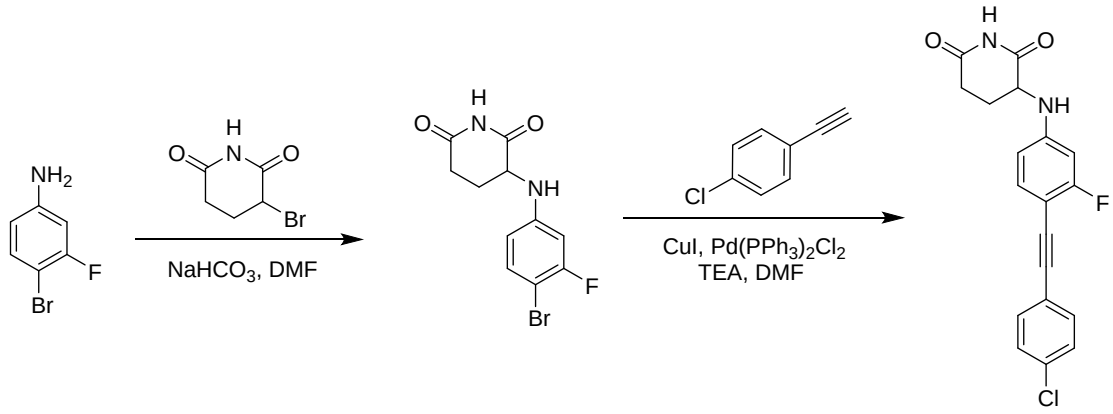
Paso 2 - 4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00145] A una solución de 4-(4-clorofenil)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperidina (500 mg, 1.37 mmol) en EtOH (4 mL) y H_2O (2 mL) se añadió Fe (765 mg, 13.7 mmol) y NH_4Cl (733 mg, 13.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (440 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 334.9 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00146] A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (440 mg, 1.31 mmol) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (221 mg, 2.63 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (631 mg, 3.29 mmol, CAS# 62595-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (250 mg, 41 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 446.0 $(M+H)^+$.

3-((4-((4-clorofenil)etinil)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio BG)



BG

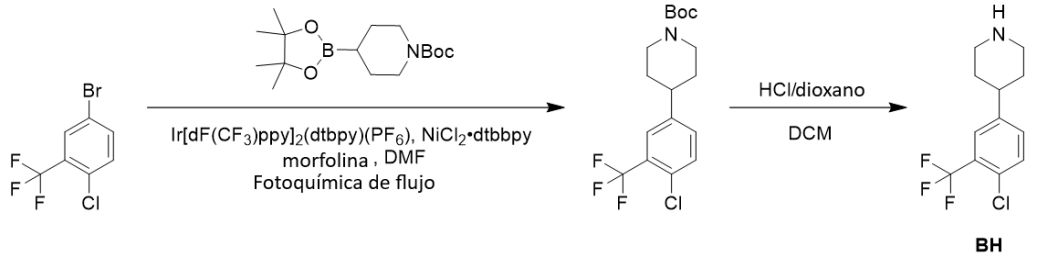
Paso 1 - 3-((4-Bromo-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00147] A una solución de 4-bromo-3-fluoro-anilina (20 g, 105 mmol, CAS# 656-65-5) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (40.4 g, 210 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (200 mL) se añadió $NaHCO_3$ (17.7 g, 210 mmol, 8.19 mL) a 25 °C, a continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se apagó añadiendo H_2O (800 mL) a 25 °C, y después se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (9.5 g, 29 % de rendimiento) como sólido azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* = 300.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-((4-((4-clorofenil)etinil)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00148] Una mezcla de 3-(4-bromo-3-fluoro-anilino)piperidina-2,6-diona (600 mg, 1.39 mmol), 1-cloro-4-etinilbenceno (191 mg, 1.39 mmol, CAS# 873-73-4), CuI (13.3 mg, 69.7 μmol), TEA (565 mg, 5.58 mmol, 777 μL) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49.0 mg, 69.7 μmol) en DMF (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (150 mg, 25 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* = 357.1 $(M+H)^+$.

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina (Intermedio BH)



BH

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato

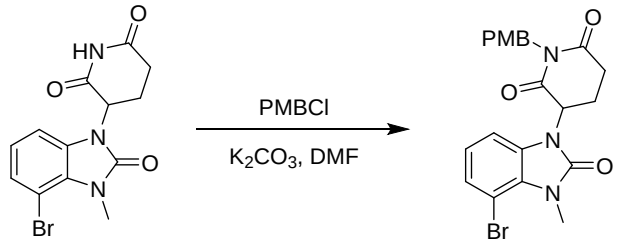
[00149] A un vial de 500 mL equipado con una barra de agitación se añadió 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (6 g, 23.1 mmol, 3.44 mL), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina-1-carboxilato (7.20 g, 23.1 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (259 mg, 231 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (460 mg, 1.16 mmol) y morfolina (3.02 g, 34.7 mmol, 3.05 mL) en DMF (240 mL). La solución de reacción se bombeó a través del reactor a un caudal de 0.3 mL/min, irradiando con una lámpara LED de 450 nm, con ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (4 g, 75 % de rendimiento) como aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 307.9 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina

[00150] A una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxilato (2.2 g, 6.05 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (2.5 mL, 4 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2 g) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 264.0 $(M+H)^+$.

3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-

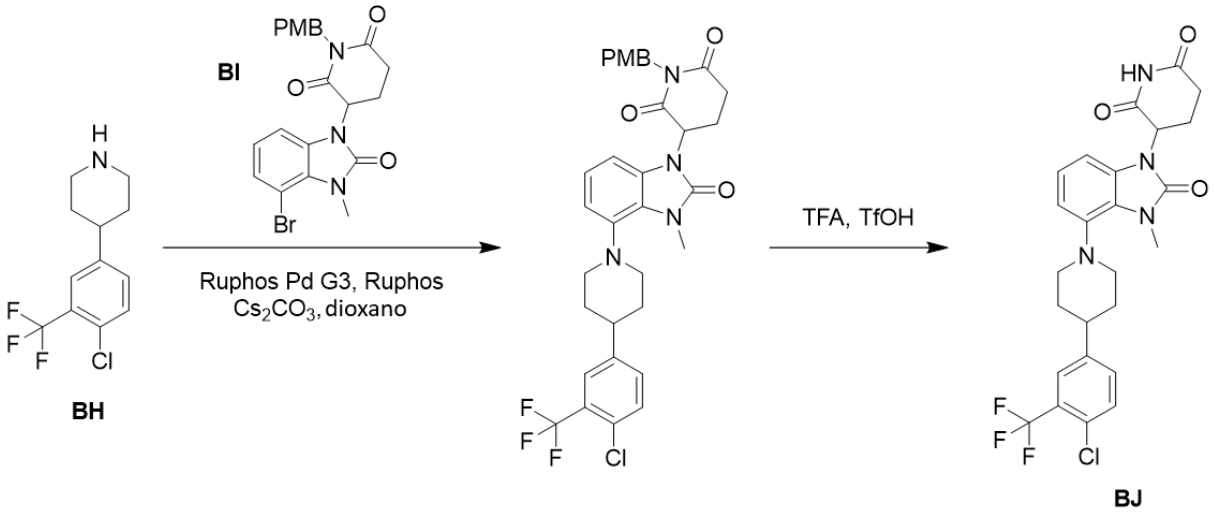
diona (Intermedio BI)



BI

[00151] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (20 g, 59.1 mmol, Intermedio H) y PMB-Cl (10.2 g, 65.0 mmol, 8,83 mL) en DMF (400 mL) se añadió K_2CO_3 (24.5 g, 177 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con H_2O (2000 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo : Acetato de etilo = 10/1(500 mL) a 25 ºC durante 30 minutos para dar el compuesto del título (26 g, 85 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 458.1 $(M+H)^+$.

3-(4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio BJ)



BJ

Paso 1 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona

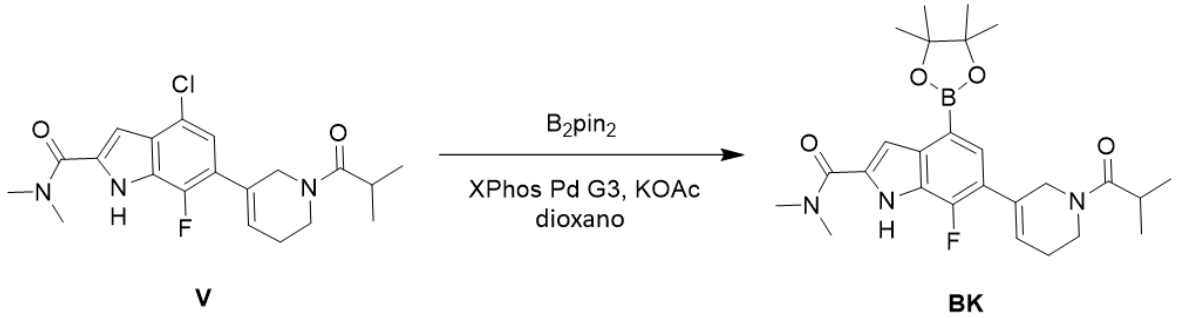
[00152] A una solución de 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidina (690 mg, 2.62 mmol, intermedio BH), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona (1 g, 2 mmol, intermedio BI), Ruphos Pd G3 (547 mg, 655 µmol), Ruphos (305 mg, 655 µmol) y Cs_2CO_3 (3.55 g, 10.9 mmol) en dioxano (8 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante

2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (60 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 641.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00153] A una solución de 3-(4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona (230 mg, 359 μmol) en TFA (3 mL) se añadió TfOH (1 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (103 mg, 50 % de rendimiento, FA) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 521. $(M+H)^+$.

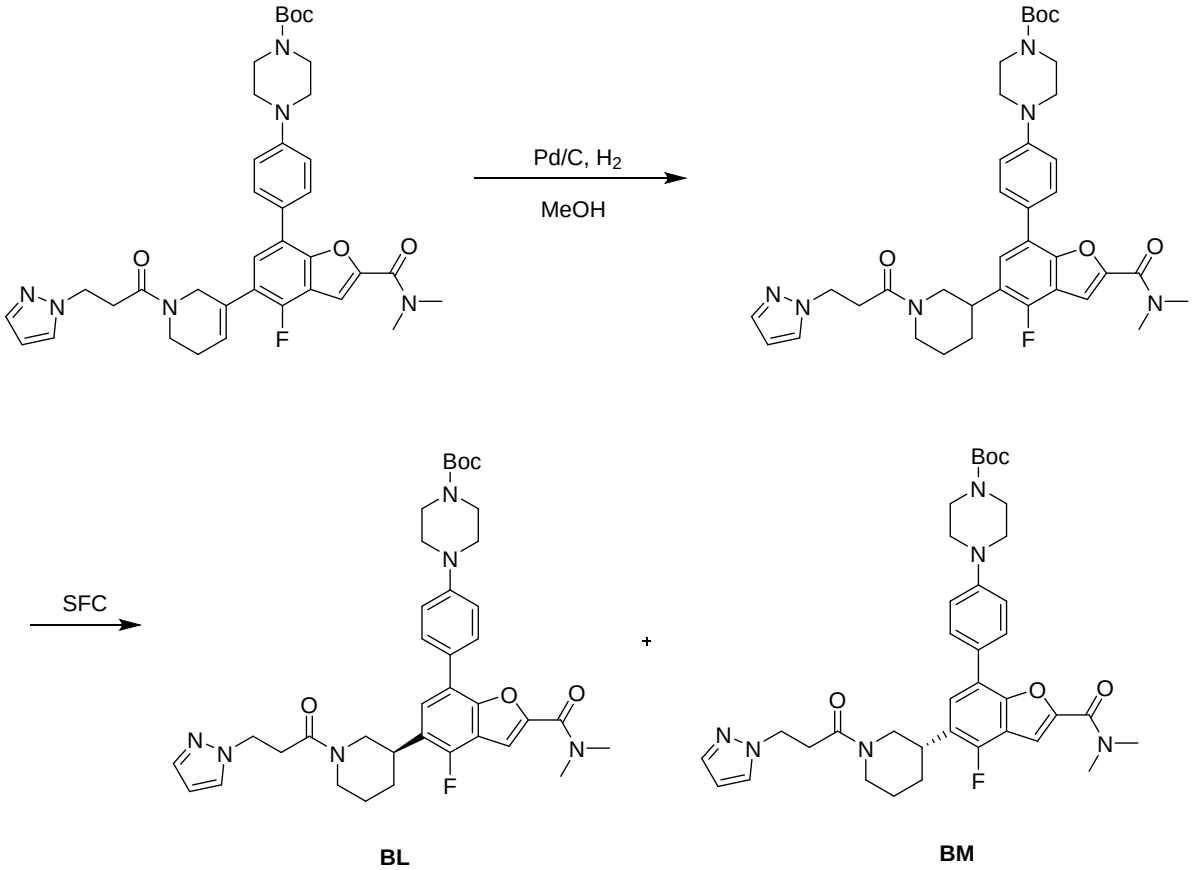
7-Fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BK)



V **BK**

[00154] A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.67 g, 22.33 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió 4-cloro-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (3.5 g, 8.93 mmol, Intermedio V), AcOK (2.63 g, 26.8 mmol) y XPhos Pd G3 (756 mg, 893 μmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (5.1 g, 98 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 484.2 $(M+H)^+$.

(R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio BL) y (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio BM)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

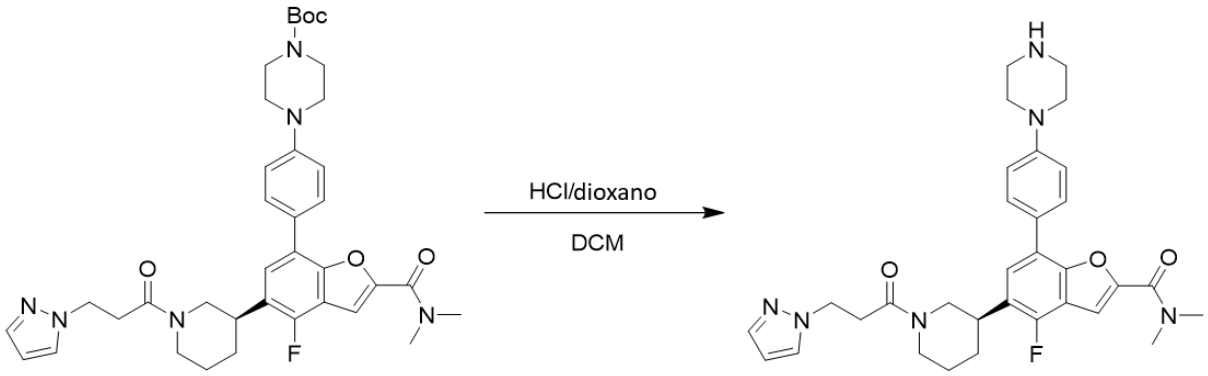
[00155] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(1-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (2.50 g, 3.73 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio O) en MeOH (45 mL) se añadió Pd/C (2.50 g, 2.35 mmol, 10 % en peso). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2.2 g, 3.27 mmol) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 673.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofuran-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato y terc-butilo (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00156] El terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (2.2 g, 3.3 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm × 50 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-ACN/i-PrOH(0.1 % NH_3H_2O)]; % de B: 50%, modo de elución isocrática) a terc-butilo (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

(1 g, 45 % de rendimiento) y terc-butilo (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (0.9 g, 40.9 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 673.3 (M+H)$^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

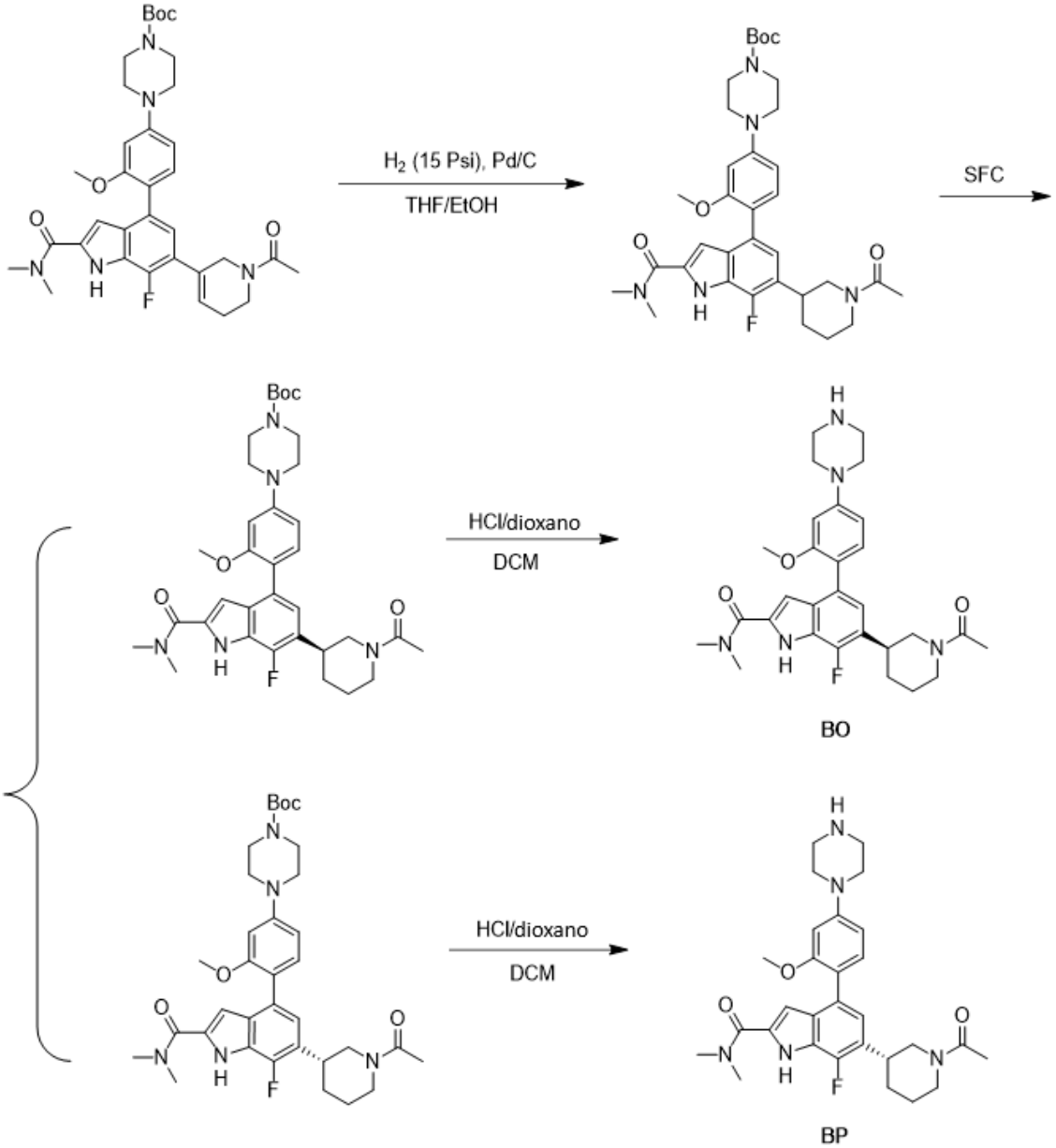
(R)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-fluoro-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzofurano-2-carboxamida (Intermedio BN)



BL **BN**

[00157] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (1 g, 1.49 mmol, Intermedio BL) en DCM (6 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0.8 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 573.4 (M+H)$^+$.

(S)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BO) y (R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BP).



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00158] A una solución de *terc*-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (5.00 g de 8.07 mmol sintetizados mediante los Pasos 1-2 del intermedio F) en CF_3CH_2OH (50.0 mL) se añadió PtO_2 (2.50 g de 11.01 mmol) bajo N_2. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas bajo H_2 (15 psi). Una vez completada, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 um;fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 25 %-55 %

B durante 5 minutos) para dar el compuesto del título (6.11 g, 57 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 522.3 (M-100+H)$^+$.

Paso 2 - Terc-butilo (S)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato y terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00159] El terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato se purificó por SFC (columna: (s,s) WHELK-O1 (250mm* 50mm, 10um); fase móvil: [CO_2-ACN/EtOH(0.1 % NH_3H_2O)]; % de B: 65%, modo de elución isocrática) y posterior SFC(columna: REGIS(S,S)WHELK-O1(250mm* 25mm, 10um); fase móvil: [CO_2-ACN/EtOH(0.1 % NH_3H_2O)]; % de B: 60 %, modo de elución isocrática) para dar terc-butilo (S)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (2.52 g, 41 % de rendimiento) como sólido blanco LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 622.6 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.85 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.34 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 6H), 3.14 - 2.85 (m, 6H), 2.74 - 2.53 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (s, 9H) y terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (2.06 g, 34 % de rendimiento) como sólido blanco (LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 622.6 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.16 - 10.52 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 6H), 3.15 - 2.89 (m, 6H), 2.73 - 2.53 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)). . La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Paso 3 - (S)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

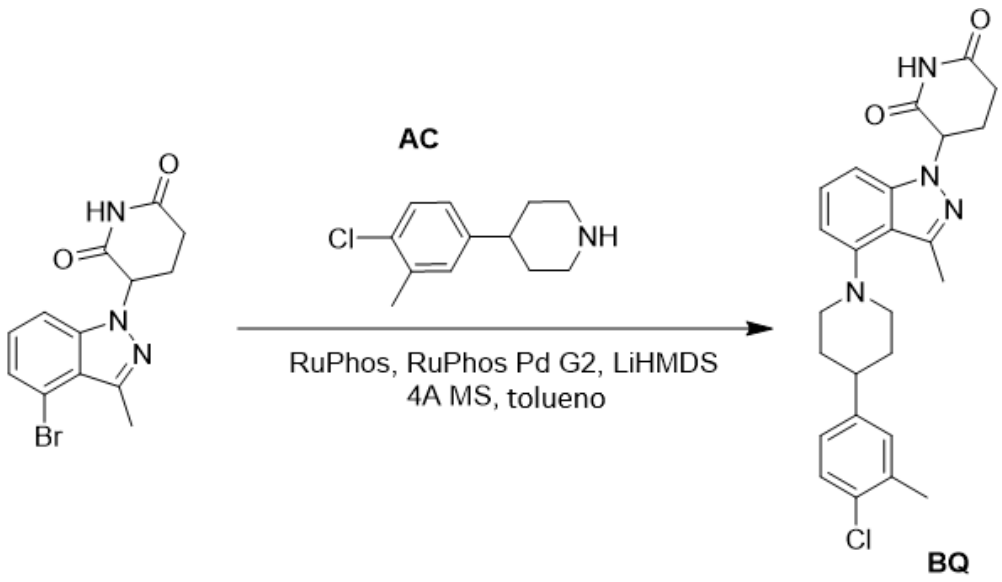
[00160] Una mezcla de *terc*-butilo (*S*)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H* -indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (1.36 g, 2.19 mmol) y HCl/dioxano (4.0 M, 14.0 mL) en DCM (14.0 mL) y EtOH (5.0 mL) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (1.52 g, 99 % de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 522.5 (M+H)$^+$.

Paso 4 - (R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00161] Una mezcla de *terc*-butilo (*R*)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-

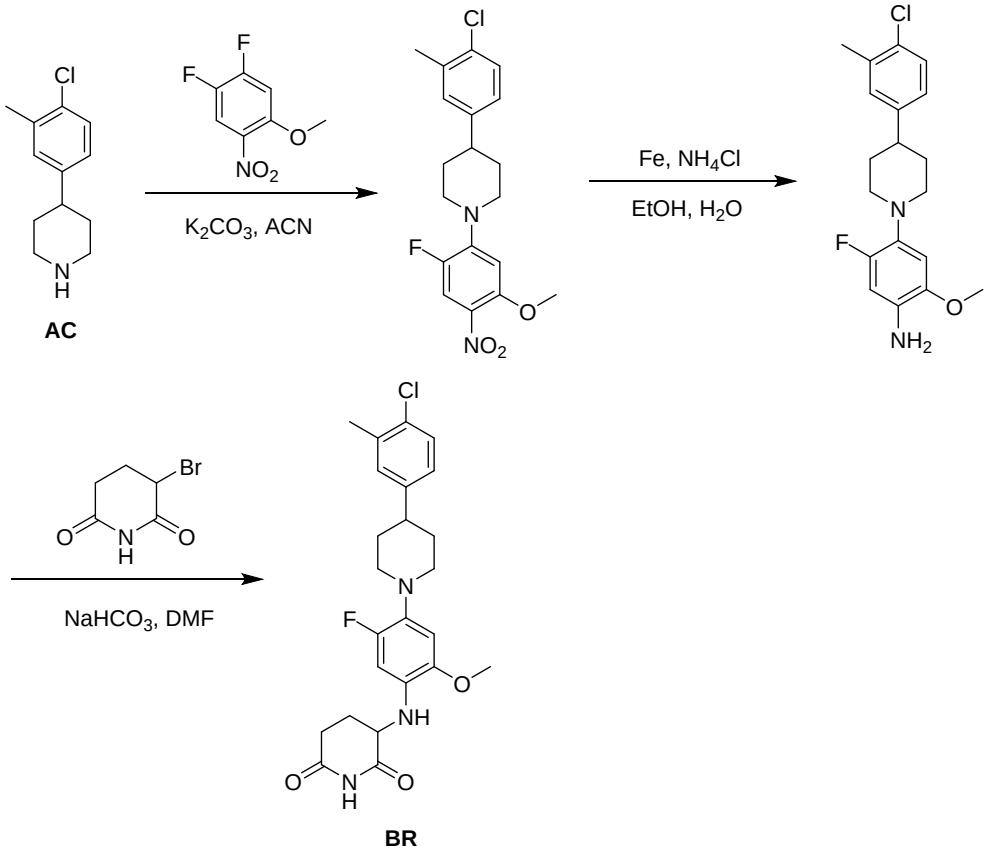
1*H*-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (620 mg, 997 μmol) y HCl/dioxano (4.0 M, 6.0 mL) en DCM (6.0 mL) y EtOH (3.0 mL) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (780 mg, 98 % de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 522.4 (M+H)$^+$.

3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio BQ)



[00162] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1.24 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AB) en tolueno anhidro (8 mL) se añadieron tamices moleculares de 4Å (1.5 g), 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (611 mg, 2.48 mmol, HCl, Intermedio AC) y LiHMDS (1 M, 7.45 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron RuPhos (86.9 mg, 186 μmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (96.4 mg, 124 μmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con HCOOH a 0 °C hasta que el pH fue = 6. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (120 mg, 21 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 451.2 (M+H)$^+$.

3-((4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio BR)



Paso 1 - 4-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

[00163] A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (460 mg, 2.44 mmol, CAS# 66684-64-8) y 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (600 mg, 2.44 mmol, HCl, Intermedio AC) en ACN (10 mL) se añadió K_2CO_3 (1.01 g, 7.31 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 65 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 378.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

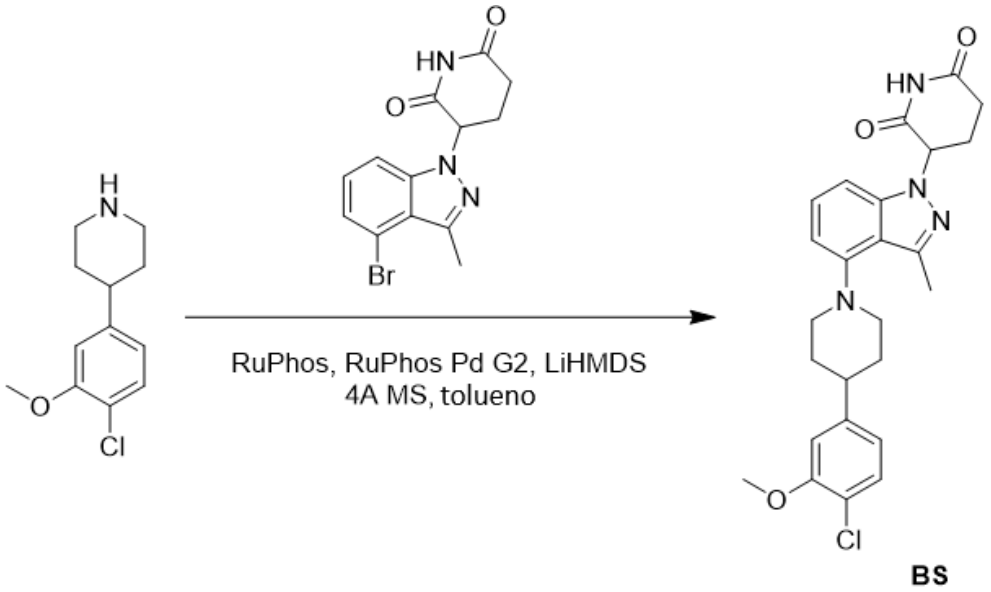
[00164] A una solución de 4-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina (600 mg, 1.58 mmol) en EtOH (3 mL) y H_2O (3 mL) se añadió Fe (619 mg, 11.0 mmol) y NH_4Cl (593 mg, 11.0 mmol). La mezcla luego se agitó a 50 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (345 mg) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 349.1 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00165] A una solución de 4-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (345 mg, 989 μmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (398 mg, 2.08 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (6 mL) se

añadió $NaHCO_3$ (249 mg, 2.97 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (310 mg, 68 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 459.1 $(M+H)^+$.

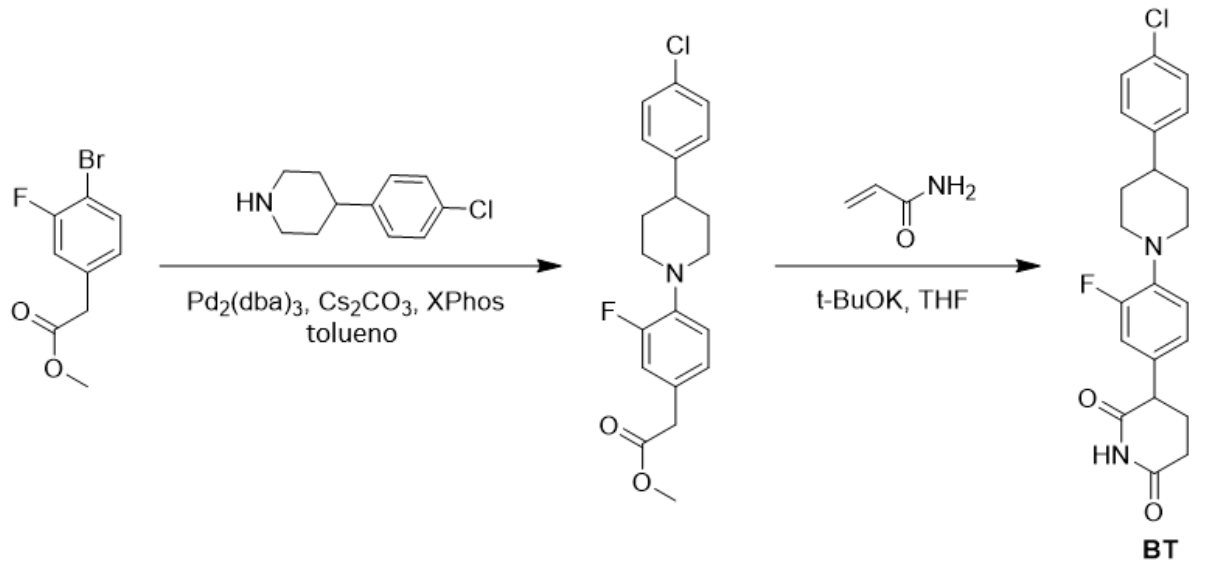
3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio BS)



BS

[00166] A una mezcla de 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (614 mg, 1.91 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AB), 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidina (500 mg, 1.91 mmol, HCl, CAS# 2168546-59-4) y tamices moleculares de 4Å (2 g) en tolueno (11 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 11,4 mL) a 0 °C. A continuación se añadió RuPhos (133 mg, 286 μmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (148 mg, 190 μmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con HCOOH a 0 °C hasta pH=6. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (300 mg, 33 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 467.0 $(M+H)^+$.

3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (Intermedio BT)



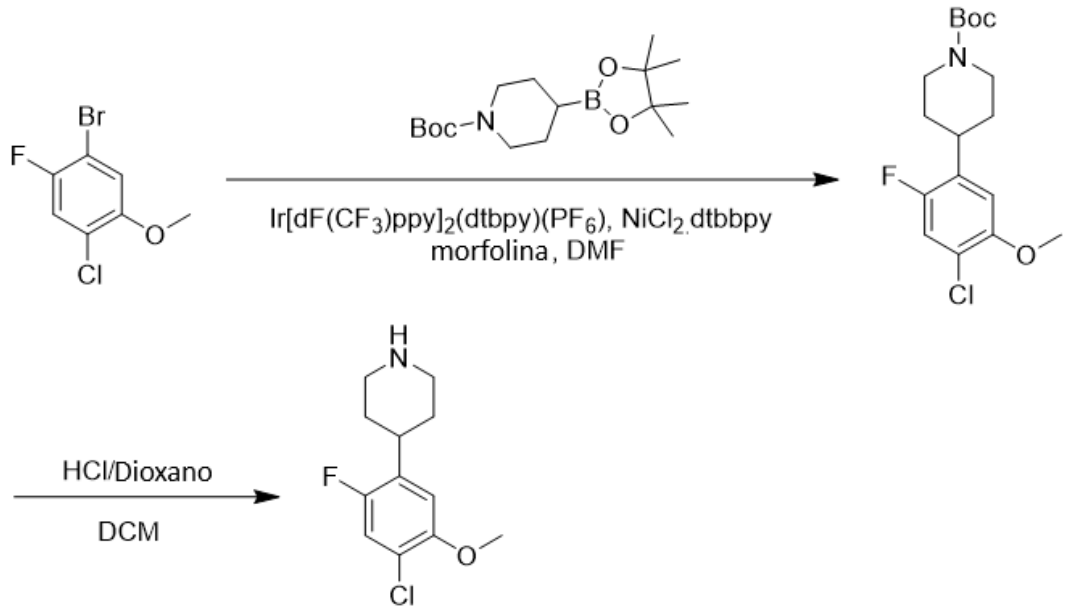
Paso 1 - 2-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]acetato de metilo

[00167] Una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)acetato de metilo (500 mg, 2.02 mmol, CAS# 942282-41-9), 4-(4-clorofenil)piperidina (396 mg, 2.02 mmol, CAS# 26905-02-2), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 101μmol), Cs_2CO_3 (1.98 g, 6.07 mmol) y XPhos (115 mg, 242 μmol) en tolueno (6.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (750 mg, 92 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 362.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona

[00168] Una mezcla de 2-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]acetato de metilo (380 mg, 1.05 mmol) y prop-2-enamida (74.0 mg, 1.05 mmol, 72 μL) en THF (5.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después se añadió t-BuOK (1 M, 1.26 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0.5 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con NH_4Cl (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL× 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 55 %-85 % B durante 10 min) para dar el compuesto del título (160 mg, 34 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 401.2 $(M+H)^+$.

4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidina (Intermedio BU)



BU

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato

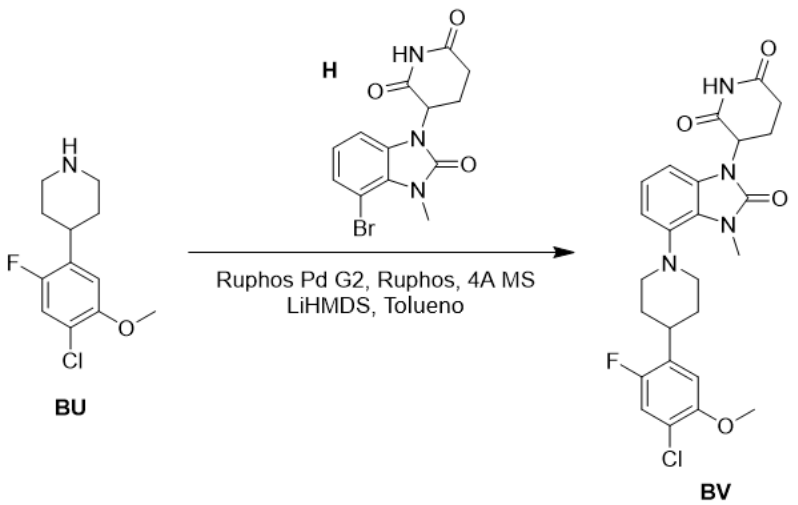
[00169] A una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metoxibenceno (7 g, 29.2 mmol, CAS#146447-18-9) en DMF (292 mL) se añadió $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (327 mg, 292 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (581 mg, 1.46 mmol), morfolina (3.82 g, 43.8 mmol, 3.86 mL) y terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidin-1-carboxilato (18.1 g, 58.4 mmol, CAS# 1048970-17-7). La solución de reacción se bombeó a través de un reactor a un caudal de 0.3 mL/minutos, irradiando con una lámpara LED de 450 nm, con ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con H_2O (300 mL) y se extrajo con EA (500 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (1000 mL ×3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (3 g, 16 % de rendimiento, FA) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 288.1$(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidina

[00170] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato (1 g, 2.91 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 4 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/L de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (600 mg, 85 % de rendimiento) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 244.1 $(M+H)^+$.

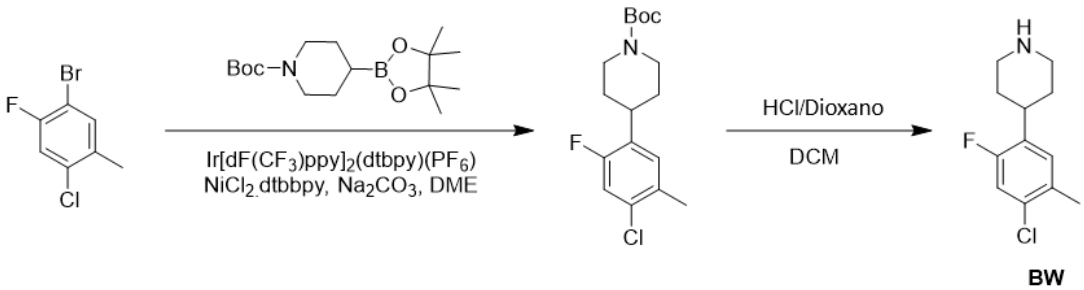
3-(4-(4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Intermedio BV)



[00171] A una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidina (480 mg, 1.97 mmol, intermedio BU), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (555 mg, 1.64 mmol, Intermedio H) en tolueno (5 mL) a 0 °C se añadió LiHMDS (1 M, 9.85 mL), RuPhos (114 mg, 246 μmol), [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (127 mg, 164 μmol) y tamices moleculares de 4 Å (100 mg), se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida, se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (150 mg, 17 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 500.9$(M+H)^+$.

4-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)piperidina (Intermedio BW)



Paso 1 -Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-1-carboxilato

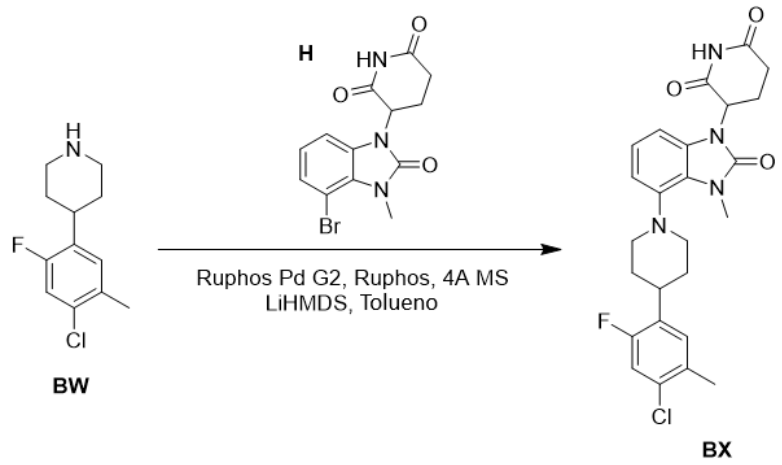
[00172] A una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metil-benceno (5 g, 22.3 mmol, CAS# 200190-87-0), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina-1-carboxilato (10.4 g, 33.5 mmol, CAS# 1048970-17-7) en DME (50 mL) se añadió hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (0.25 g, 0.22 mmol), Na_2CO_3 (12.7 g, 44.7 mmol) y dicloroniquel de 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (132 mg, 0.335

mmol). La solución de reacción se bombeó a través de un reactor a un caudal de 0.3 mL/minutos, irradiando con una lámpara LED de 450 nm, con ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con agua (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título para dar el compuesto del título (2.1 g, 29 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 272.1 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)piperidina

[00173] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenil)piperidin-1-carboxilato (1 g, 3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 3 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y el HCl/dioxano para dar el compuesto del título (900 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 228.0 $(M+H)^+$.

3-(4-(4-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio BX)

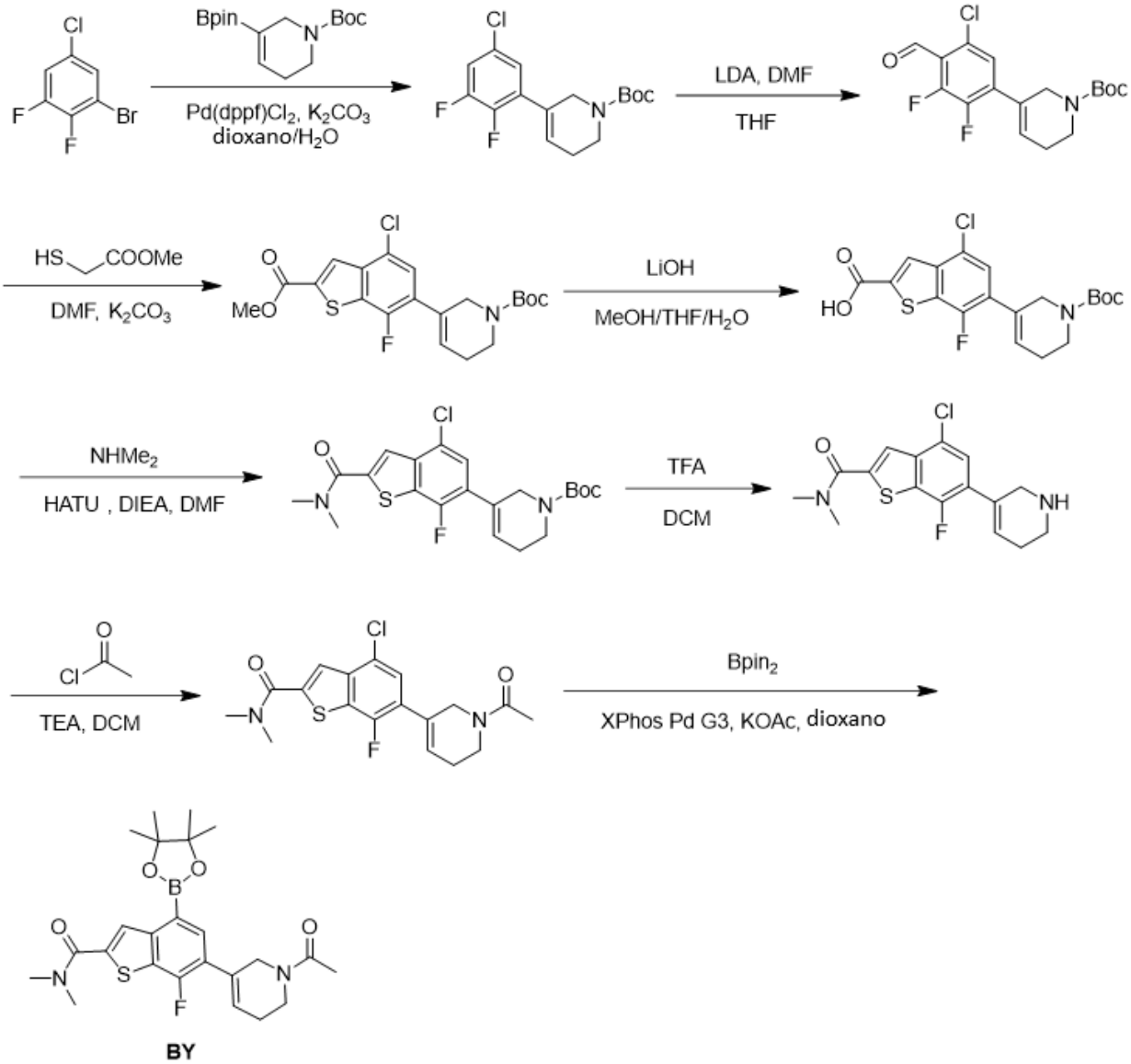


BW BX

[00174] Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenil)piperidina (703 mg, 2.6 mmol, HCl, Intermedio BW), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (750 mg, 2.22 mmol, Intermedio H), RuPhos (104 mg, 222 μmol), tamices moleculares de 4Å (800 mg), [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (172 mg, 222 μmol) y LiHMDS (1 M, 13.3 mL) en tolueno (7 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo solución de NH_4Cl (10 mL) a 0 °C, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (314 mg, 29 % de rendimiento) como sólido rosa. LC-MS (ESI+) m/z 485.1 $(M+H)^+$.

6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Intermedio BY)



BY

Paso 1 - Terc-butilo 5-(5-cloro-2,3-difluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00175] Una mezcla de 1-bromo-5-cloro-2,3-difluoro-benceno (5 g, 22.0 mmol, CAS# 1160573-26-1), terc-butil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (7.48 g, 24.2 mmol CAS# 885693-20-9), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.80 g, 2.20 mmol), y K_2CO_3 (9.12 g, 65.9 mmol) en

dioxano (40 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (7 g, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 274.0 $(M-55)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 5-(5-cloro-2,3-difluoro-4-formilfenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00176] Una mezcla de terc-butilo 5-(5-cloro-2,3-difluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (6.00 g, 18.2 mmol) en THF seco (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, después se añadió LDA (2 M, 10.9 mL) a -78 °C, a continuación la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. A continuación, se añadió DMF (2,66 g, 36.4 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (7 g, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 302.0 $(M-55)^+$.

Paso 3 - Terc-butilo 5-(4-cloro-7-fluoro-2-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(4)-carboxilato

[00177] A una solución de terc-butilo 5-(5-cloro-2,3-difluoro-4-formil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (4.5 g, 13 mmol) en DMF (80 mL) se añadió 2-sulfanilacetato de metilo (1.60 g, 15.1 mmol, CAS# 2365-48-2). Después se añadió K_2CO_3 (3.48 g, 25.2 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. Al finalizar, se añadió agua (160 ml) y la mezcla se filtró para dar la torta de filtración como el compuesto del título (6 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 369.8 $(M-55)^+$.

Paso 4 - Ácido 6-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00178] A una solución de terc-butilo 5-(4-cloro-7-fluoro-2-metoxicarbonil-benzotiofen-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.50 g, 12.9 mmol) en THF (8 mL), MeOH (2 mL) y H_2O (2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (1.63 g, 38.7 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió HCl 6M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 3-4 y se extrajo con DCM (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (5.5 g) como sólido

amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 355.8 $(M-55)^+$.

Paso 5 - Terc-butilo 5-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00179] A una solución de ácido 6-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-cloro-7-fluoro-benzotiofeno-2-carboxílico (5.00 g, 12.1 mmol) en DMF (30 mL) se añadió DIEA (7.84 g, 60.7 mmol) y HATU (5.08 g, 13.4 mmol). A continuación se añadió N-metilmetanamina (2.97 g, 36.4 mmol, HCl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (5.5 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 439.0 $(M+H)^+$.

Paso 6 - 4-Cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

[00180] A una solución de terc-butilo 5-[4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-benzotiofen-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (5.50 g, 12.5 mmol) en DCM (40 mL) se añadió TFA (15.4 g, 135 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo N_2 para eliminar el disolvente. La mezcla de reacción se apagó añadiendo $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH a 7-8, y después se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (5.0 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 339.0 $(M+H)^+$.

Paso 7 - 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

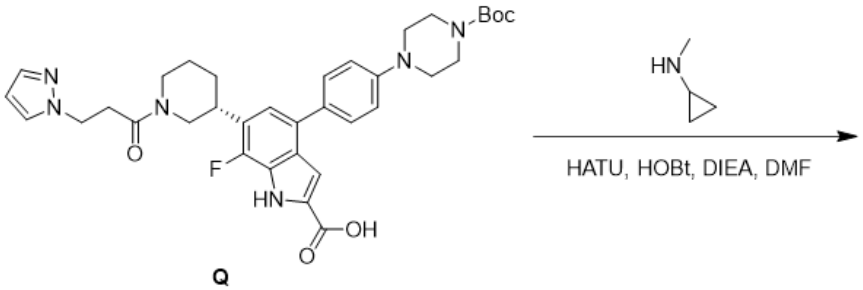
[00181] A una solución de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)benzotiofeno-2-carboxamida (3.80 g, 11.2 mmol) en DCM (35 mL) se añadió TEA (4.54 g, 44.9 mmol). A continuación, se añadió cloruro de acetilo (2.64 g, 33.7 mmol) y la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (5 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a DCM/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (2.3 g, 52 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 380.9 $(M+H)^+$.

Paso 8 - 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

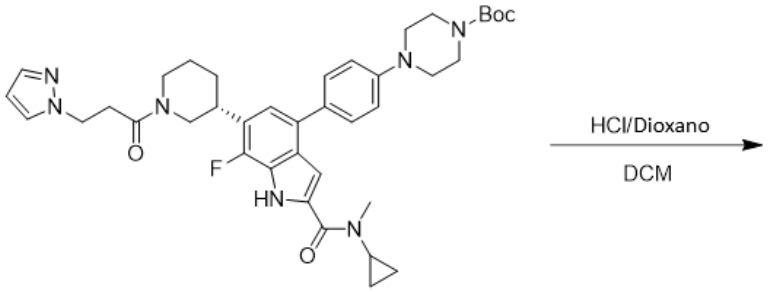
[00182] Una mezcla de 6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-benzotiofeno-2-carboxamida (2.20 g, 5.78 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

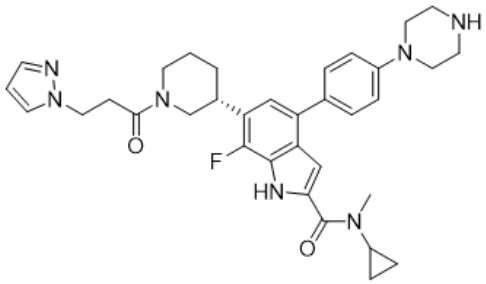
dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.93 g, 11.6 mmol), KOAc (1.70 g, 17.3 mmol) y XPhos Pd G3 (978 mg, 1.16 mmol) en dioxano (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a DCM/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (1.70 g, 54 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 473.3 $(M+H)^+$.

(R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-N-ciclopropil-7-fluoro-N-metil-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio BZ)



Q





BZ

Paso 1 - Terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(ciclopropil(metil)carbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

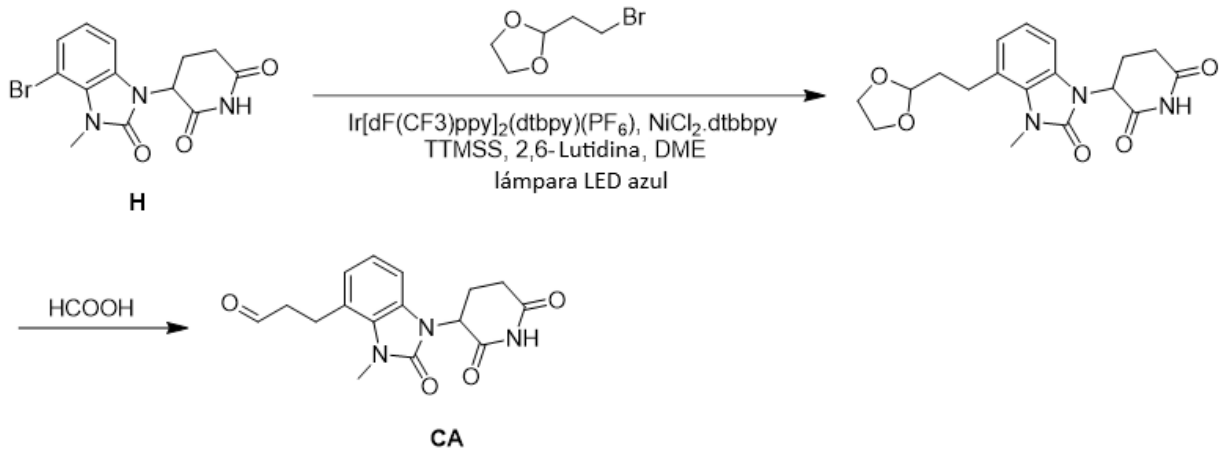
[00183] A una solución de ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 620 μmol, Intermedio Q) en DMF (4 mL) se añadió HATU (307 mg, 807 μmol), HOBt (168 mg, 1.24 mmol), DIEA (401 mg, 3.10

mmol, 540 µL) y N-metilciclopropanamina (200 mg, 1.86 mmol, CAS# 5163-20-2). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez completado, el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (350 g, 72 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 698.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-N-ciclopropil-7-fluoro-N-metil-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

[00184] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(ciclopropil(metil)carbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (350 mg, 502 µmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl/Dioxano (4 M, 125 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (500 mg, sal HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 598.2 $(M+H)^+$.

3-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propanal (Intermedio CA)



Paso 1 - 3-(4-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

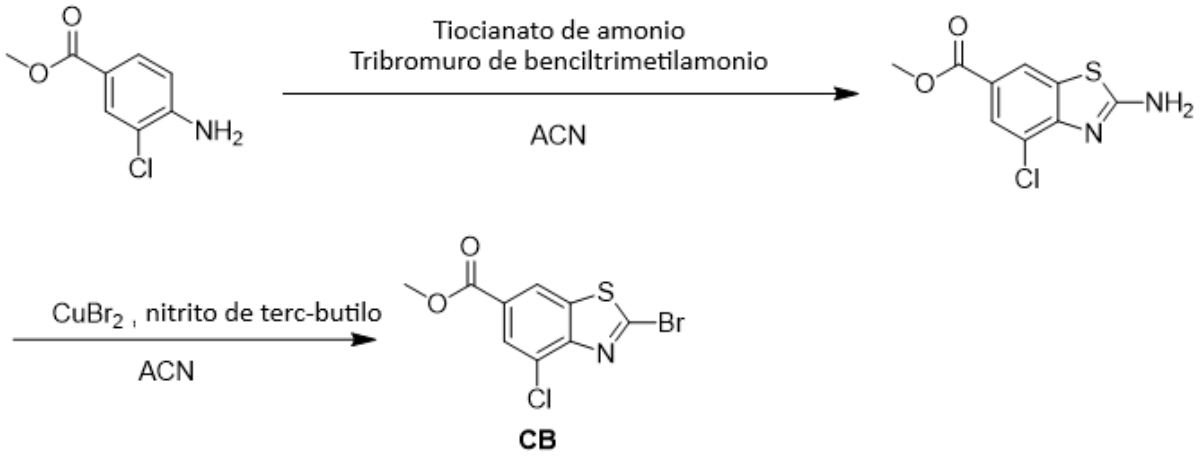
[00185] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina -2,6-diona (10 g, 29.5 mmol, Intermedio H), 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (6.96 g, 38.4 mmol, 4.61 mL, CAS# 18742-02-4), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (663 mg, 591 µmol), $NiCl_2$.dtbbpy (353 mg, 887 µmol), TTMSS (8.82 g, 35.4 mmol, 10,9 mL) y 2,6-dimetilpiridina (28.5 g, 266 mmol, 31.0 mL) en DME (500 mL). A continuación, se agitó la reacción y se irradió con una lámpara LED azul de 4 × 50 W [455 nm] (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (7 g, 62 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 360.2

$(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propanal

[00186] A una solución de 3-(4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 834 μmol) en HCOOH (2 mL) se agitó a 40 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado (330 mg, FA) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 316.0 $(M+H)^+$.

2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (Intermedio CB)



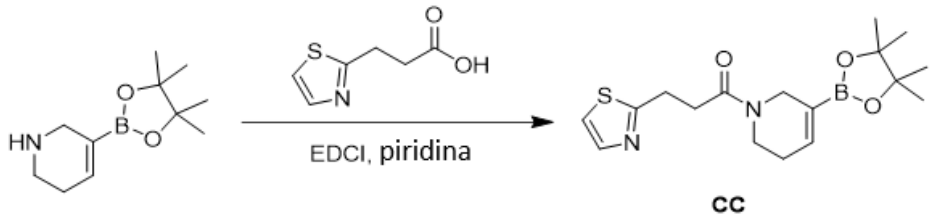
Paso 1 - 2-amino-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo

[00187] A una solución de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (25 g, 134 mmol, CAS# 84228-44-4) en ACN (360 mL) se añadió ácido amoniacal tiociánico (15 g, 202 mmol, CAS# 1762-95-4). Después de 10 min, tribromuro de bencitrimetilamonio (52 g, 134 mmol, CAS# 111865-47-5) se añadió y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. Una vez completado, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con EA/PE = 3/1 a 0 °C durante 30 minutos, después se filtró para dar el compuesto del título (20 g, 43 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 243.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo

[00188] A una solución de 2-amino-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (1 g, 4 mmol) en ACN (8 mL) se añadió tertbutilnitrito (637 mg, 6.18 mmol, 735 μL) y $CuBr_2$ (1.10 g, 4.94 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (0.6 g, 39 % de rendimiento, FA) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 307.7 $(M+H)^+$.

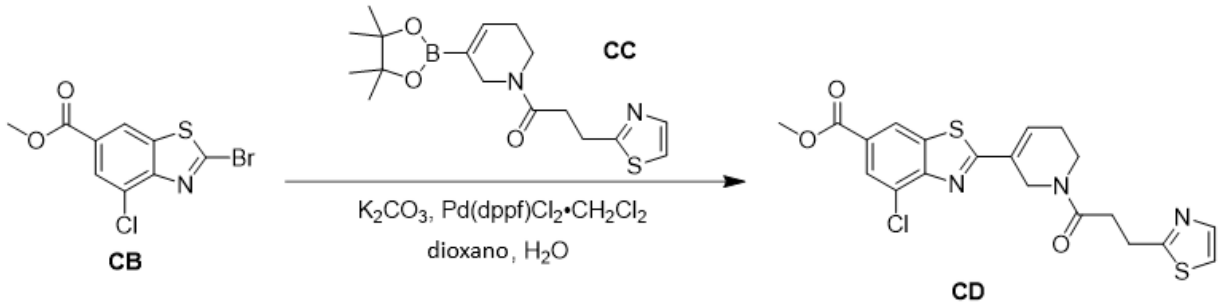
1-(5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(tiazol-2-il)propan-1-ona (Intermedio CC)



CC

[00189] A una solución de ácido 3-tiazol-2-ilpropanoico (3 g, 19.1 mmol, CAS# 144163-65-5) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5.16 g, 21.0 mmol, HCl, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio E) en pirdina (50 mL) se añadió EDCI (5.49 g, 28.6 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EA (60 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (3.9 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.47 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 12H).

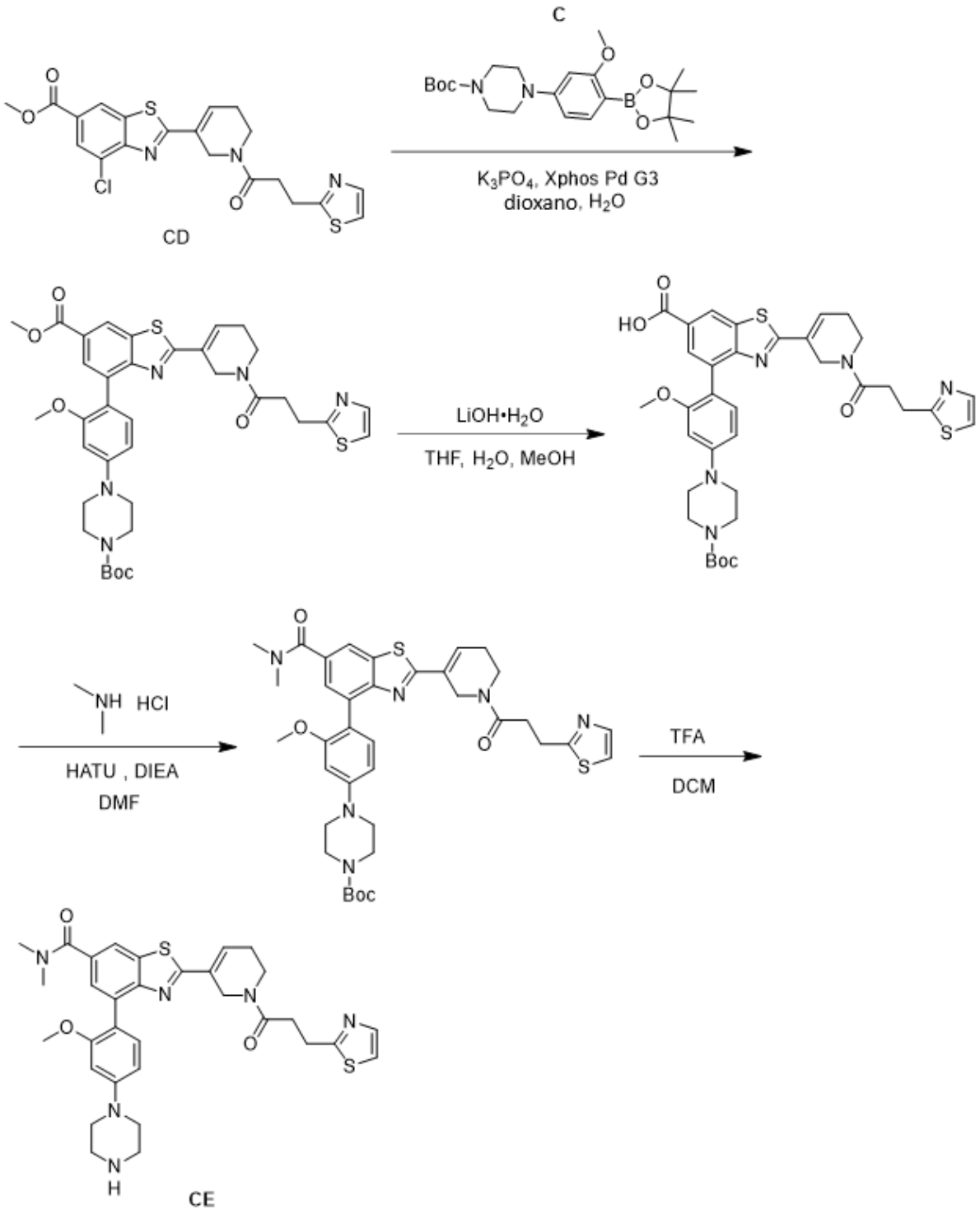
4-cloro-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (Intermedio CD)



CB CD

[00190] Una mezcla de 2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (293 mg, 689 μmol, Intermedio CB), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(tiazol-2-il)propan-1-ona (240 mg, 689 μmol, Intermedio CC), K_2CO_3 (285 mg, 2.07 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (50.4 mg, 68.9 μmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se trituró con H_2O (10 mL) a 0 ˚C durante 15 minutos y después se filtró para dar el compuesto del título (300 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 447.9 $(M+H)^+$.

4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (Intermedio CE)



Paso 1 - 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo

[00191] Una mezcla de 4-cloro-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (160 mg, 357 μmol, Intermedio CD), terc-butilo 4-(3-metoxi-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (149 mg, 357 μmol, Intermedio D), K_3PO_4 (227 mg, 1.07 mmol), y XPhos Pd G3 (30.2 mg, 35.7 μmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se trituró con H_2O (10 mL) a 0 ˚C durante 15 minutos y después se filtró para dar el compuesto del título (250 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 704.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - ácido 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

[00192] A una solución de 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (250 mg, 355 μmol) en H_2O (0.5 mL), MeOH (0.5 mL) y THF (2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (37.2 mg, 887 μmol). Una vez completada, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completado, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (230 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 690.2 $(M+H)^+$.

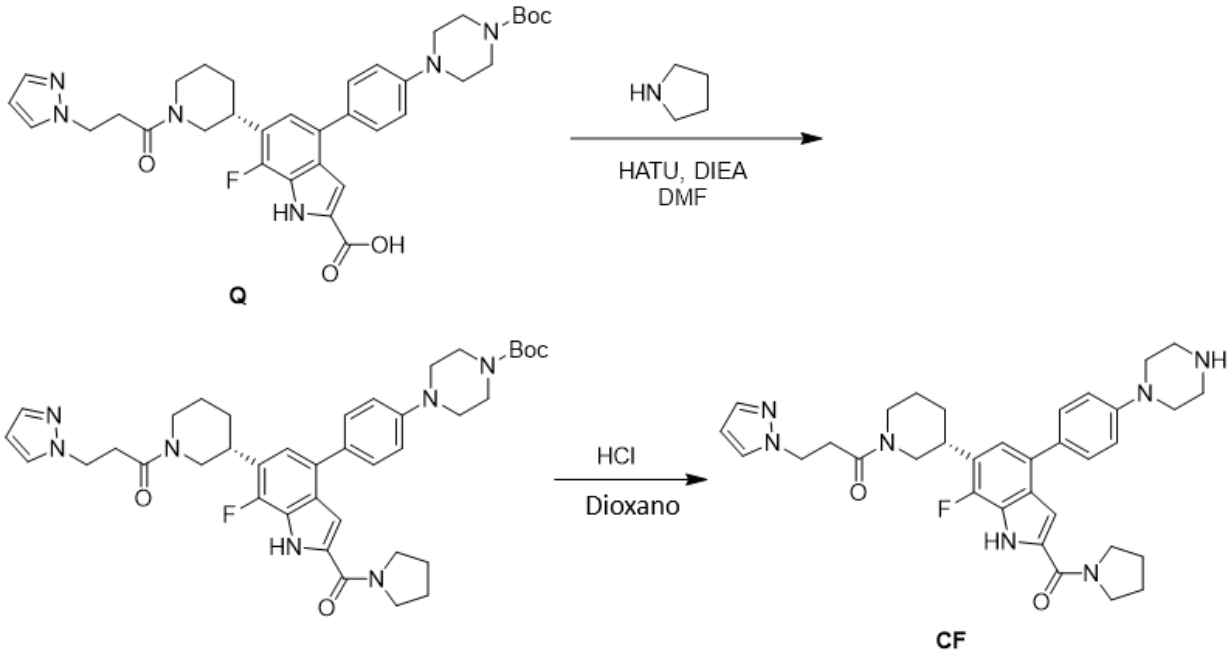
Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-(6-(dimetilcarbamoil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00193] A una solución de ácido 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxifenil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (200 mg, 289 μmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (165 mg, 434 μmol), DIEA (187 mg, 1.45 mmol, 252 μl), y N-metilmetanamina (47 mg, 579 μmol, HCl, CAS#124-40-3). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se trituró con H_2O a 0 ºC durante 15 minutos y se filtró para dar el compuesto del título (200 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 717.3 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 4-(2-Metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

[00194] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(dimetilcarbamoil)-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 278 μmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (31.8 mg, 278 μmol, 20.7 μl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, TFA) como sólido azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* 617.2 $(M+H)^+$.

(R)-1-(3-(7-fluoro-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio CF)



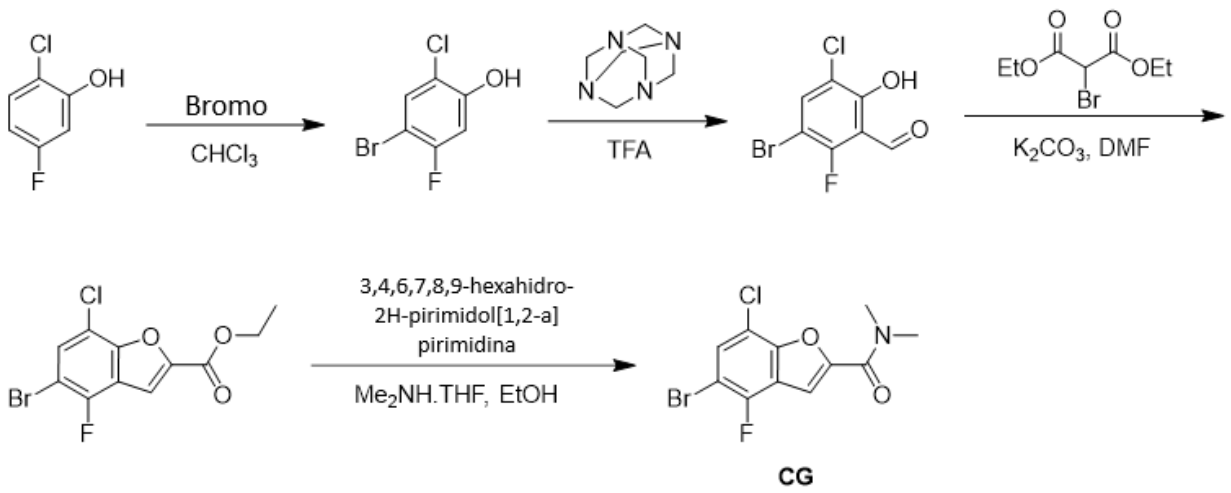
Paso 1 - Terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00195] A una solución de ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 620 μmol, Intermedio Q) en DMF (4 mL) se añadió HATU (283 mg, 744 μmol), HOBt (125 mg, 930 μmol), DIEA (400 mg, 3.10 mmol, 540 μl) y pirrolidina (110 mg, 1.55 mmol, 129 μl, CAS# 123-75-1). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla se trituró con H_2O a 0 °C durante 15 minutos y se filtró para dar el compuesto del título (420 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 698.4 $(M+H)^+$.

Paso 2 - (R)-1-(3-(7-fluoro-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)-2-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona

[00196] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (340 mg, 487 μmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 121 μl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (270 mg, HCl) como sólido rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 598.2 $(M+H)^+$.

5-Bromo-7-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio CG)



Paso 1 - 4-Bromo-2-cloro-5-fluorofenol

[00197] A una solución de 2-cloro-5-fluorofenol (50 g, 341 mmol, CAS# 3827-49-4) en $CHCl_3$ (500 mL) se añadió gota a gota Br_2 (54.5 g, 341 mmol, 17.5 mL) en $CHCl_3$ (82 mL) a 75 °C, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 3 horas. A continuación se añadió Br_2 (10.9 g, 68.2 mmol, 3.52 mL) en $CHCl_3$ (31 mL), y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo solución de Na_2SO_3 (500 mL) a 0 °C, y a continuación se extrajo con DCM (900 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 3000 g, eluyente de 0~1% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) para dar el compuesto del título (25 g, 27 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 222.8 $(M-H)^+$.

Paso 2 - 3-Bromo-5-cloro-2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído

[00198] Se desgasificó una solución de 4-bromo-2-cloro-5-fluorofenol (22 g, 97.5 mmol) en TFA (200 mL) y se purgó con nitrógeno antes de enfriar a 0 °C. A continuación, se añadió a la mezcla a 0 °C 1,3,5,7-tetraazaadamantano (15.0 g, 107 mmol, CAS# 100-97-0). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 horas, después se agitó a 80 °C durante 12 horas. Al terminar, se añadió agua (50 mL) a 0 °C seguida de H_2SO_4 al 50 % (50 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. Después se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EA (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 220 g, eluyente de 0~1% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente a 100 mL/min) para dar el compuesto del título (6 g, 23 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 250.7 $(M-H)^+$.

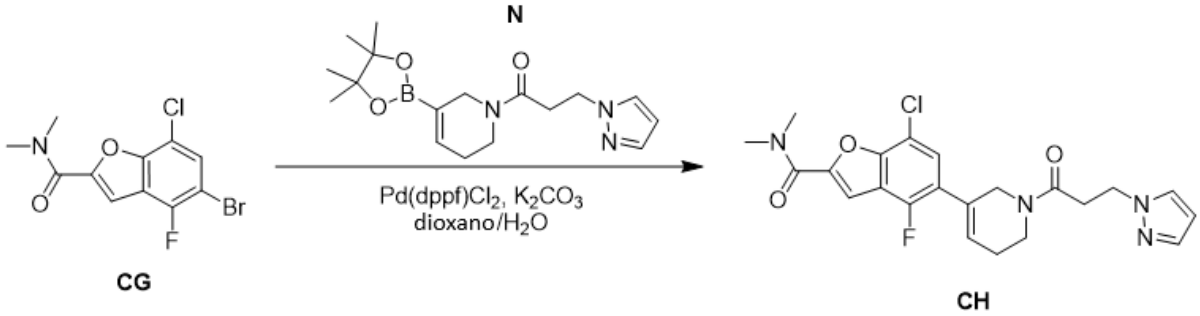
Paso 3 - 5-bromo-7-cloro-4-fluorobenzofurano-2-carboxilato de etilo

[00199] A una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído (6 g, 23.7 mmol) y 2-bromomalonato de dietilo (11.3 g, 47.3 mmol, 8.07 mL, CAS# 685-87-0) en DMF (60 mL) se añadió K_2CO_3 (6.54 g, 47.3 mmol), después la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de 0~1% de acetato de etilo/éter de petróleo gradiente @ 50 mL/min) para dar el compuesto del título (7 g, 92 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77 - 7.50 (m, 2 H), 4.46 (q, 7.2, 2H), 1.44 (t, 7.2, 3H).

Paso 4 - 5-Bromo-7-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00200] A una solución de 5-bromo-7-cloro-4-fluorobenzofurano-2-carboxilato de etilo (7 g, 21.7 mmol) y N-metilmetanamina (2 M, 16.3 mL, THF) en EtOH (70 mL) se añadió 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (909 mg, 6.53 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (6.7 g, 91 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 319.9 $(M+H)^+$.

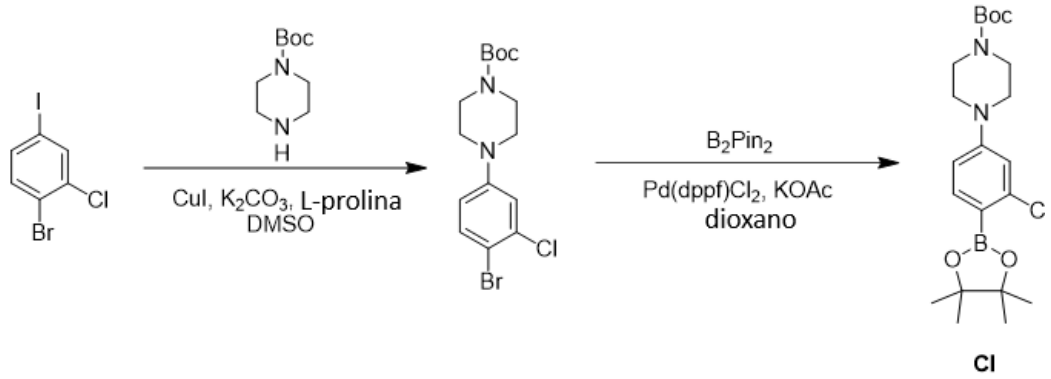
5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio CH)



[00201] A una solución de 5-bromo-7-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (1.50 g, 4.68 mmol, Intermedio CG) y 3-(1*H*-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)propan-1-ona (1.70 g, 5.15 mmol, Intermedio N) en dioxano (15.0 mL) y H_2O (1.50 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (342 mg, 468 μmol) y K_2CO_3 (1.94 g, 14.0 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un

residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente 0~50 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 20 mL/min) para obtener el compuesto del título (1.70 g, 81 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.1 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio CI)



CI

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-3-clorofenil)piperazina-1-carboxilato

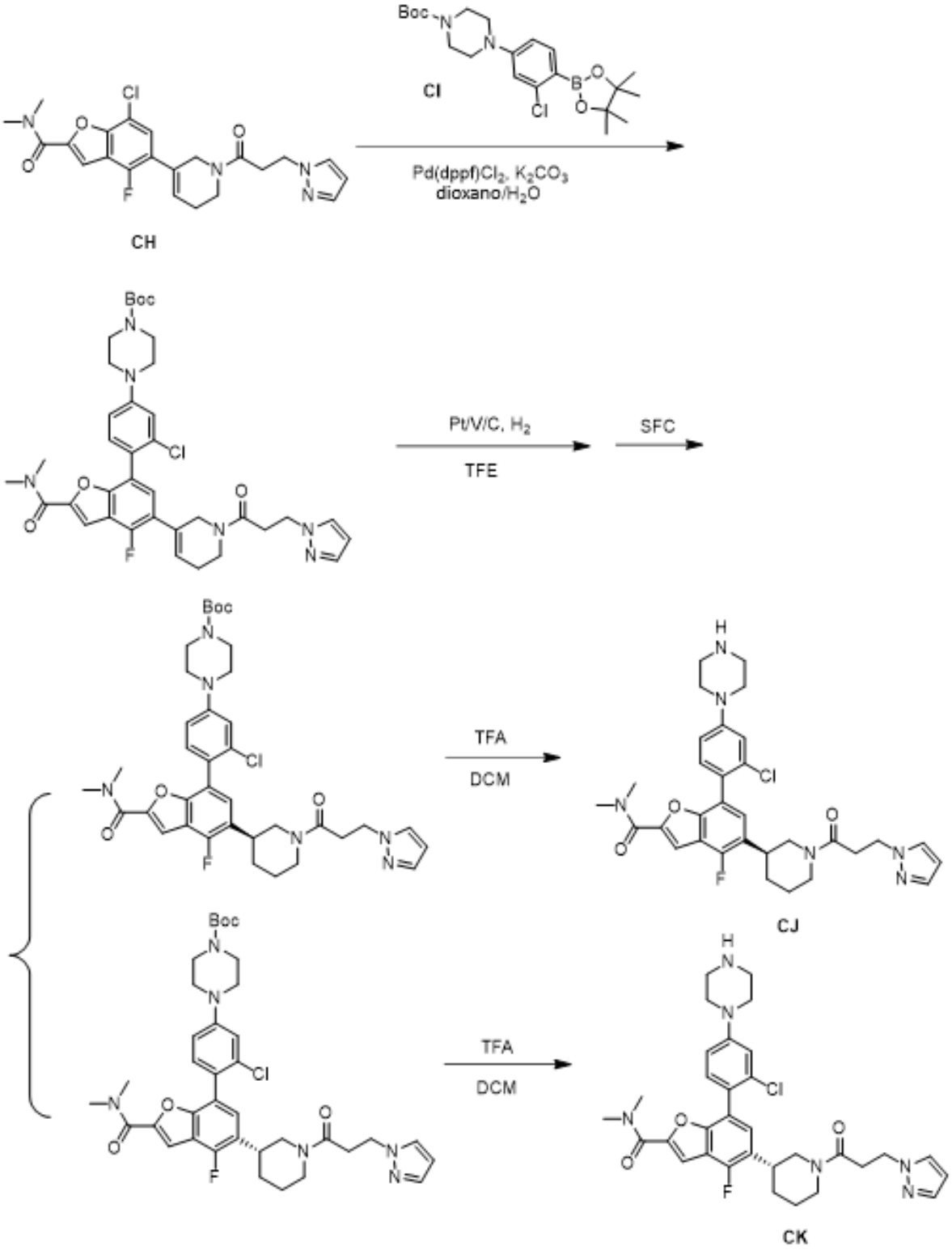
[00202] Una mezcla de *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (32.3 g, 145 mmol, CAS# 57260-71-6), 1-bromo-2-cloro-4-yodobenceno (23.0 g, 72.5 mmol, CAS# 535934-25-9), CuI (2.76 g, 14.5 mmol), K_2CO_3 (30.0 g, 217 mmol) y *L*-prolina (1.67 g, 14.5 mmol) en DMSO (230 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con EA (1000 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 mL × 3) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente 0~7 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 80 mL/min) para obtener el compuesto del título (22.7 g, 83 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 4H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

Paso 2 - Terc-butilo 4-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00203] Una mezcla de *terc*-butilo 4-(4-bromo-3-clorofenil)piperazina-1-carboxilato (7.50 g, 19.9 mmol), B_2Pin_2 (5.58 g, 21.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.46 g, 2.00 mmol) y KOAc (5.88 g, 59.9 mmol) en dioxano anhidro (75.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20.0 mL), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 220 g, eluyente de

gradiente 0~15 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 100 mL/min) para obtener el compuesto del título (3.80 g, 44 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 423.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.22 (s, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (s, 12H).

(S)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio CJ) y (R)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio CK).



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00204] A una solución de 5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-4-fluoro-*N*,*N*-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (1.50 g, 3.37 mmol, Intermedio CH) y terc-butilo 4-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.43 g, 3.37 mmol, Intermedio CI) en dioxano (15.0 mL) y H_2O (1.50 mL) se añadió XPhos Pd G3 (285 mg, 337 μmol) y K_3PO_4 (2.15 g, 10.1 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente 30~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 20 mL/min) para obtener el compuesto del título (1.80 g, 69 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 705.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato (4-P1) y terc-butilo (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00205] A una solución de terc-butilo 4-(4-(5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato (1.00 g, 1.42 mmol) en MeOH (60.0 mL) se añadió Pt-V/C (1.00 g, 3.83 mmol), después la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora bajo H_2 (15 psi). Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 56%-86% B durante 10 min) para dar el compuesto deseado como sólido blanco. A continuación, el compuesto se separó mediante SFC (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1(250 mm * 25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-ACN/*i*-PrOH(0.1% NH_3H_2O)]; % de B:70 %, modo de elución isocrática) para dar (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (274 mg, 27 % de rendimiento) como goma blanca (LC-MS (ESI^+) *m/z* 702.2 $(M+H)^+$) y (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (236 mg, 23 % de rendimiento) como goma blanca (LC-MS (ESI^+) *m/z* 702.3 $(M+H)^+$). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

Paso 3 - (S)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

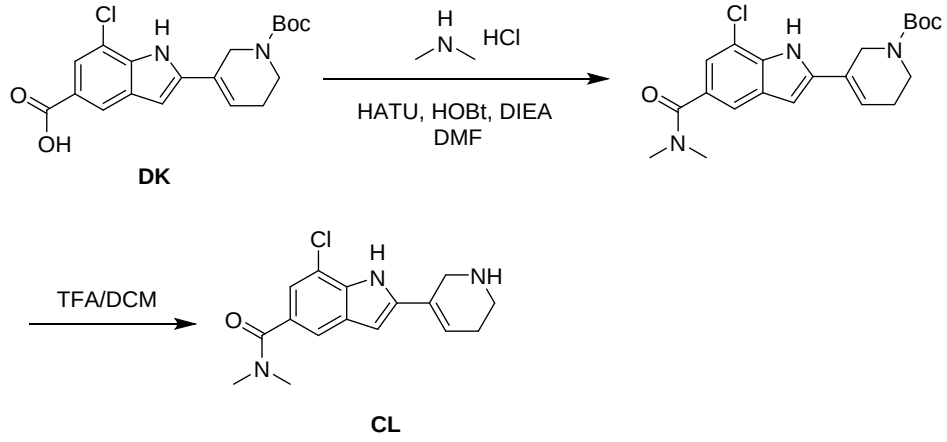
[00206] A una solución de *terc*-butilo (S)-4-(4-(5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-

(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato (274 mg, 387 μmol) en DCM (3.00 mL) se añadió TFA (921 mg, 8.08 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (696 mg, 94 % de rendimiento, TFA) como una goma marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 607.2 (M+H)$^+$.

Paso 4 - (R)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00207] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato (236 mg, 334 μmol) en DCM (3.00 mL) se añadió TFA (38.0 mg, 334 μmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (564 mg, 94 % de rendimiento, TFA) como una goma marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 607.2 (M+H)$^+$.

7-Cloro-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CL)



Paso 1 - Terc-butilo 5-(7-cloro-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

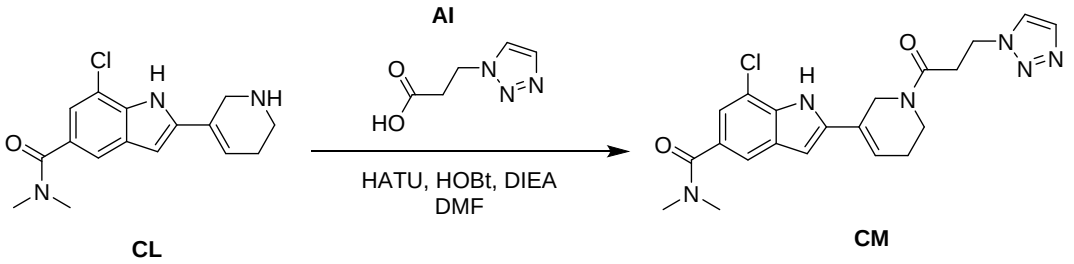
[00208] Una solución de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-1H-indol-5-carboxílico (1.80 g, 3.82 mmol, Intermedio DK), clorhidrato de dimetilamina (935 mg, 11.5 mmol, CAS# 506-59-2), HATU (1.74 g, 4.59 mmol), HOBt (1.03 g, 7.64 mmol) y DIEA (2.47 g, 19.1 mmol, 3.33 mL) en DMF (5 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completado, la mezcla se trituró con agua a 25 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se filtró y la torta de filtración se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2.0 g) como un sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 404.2 (M+H)$^+$.

Paso 2 - 7-Cloro-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida

[00209] Una solución de terc-butilo 5-(7-cloro-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (1.20 g, 2.97 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completado, el residuo se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (900 mg) como un

sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 304.0 (M+H)$^+$.

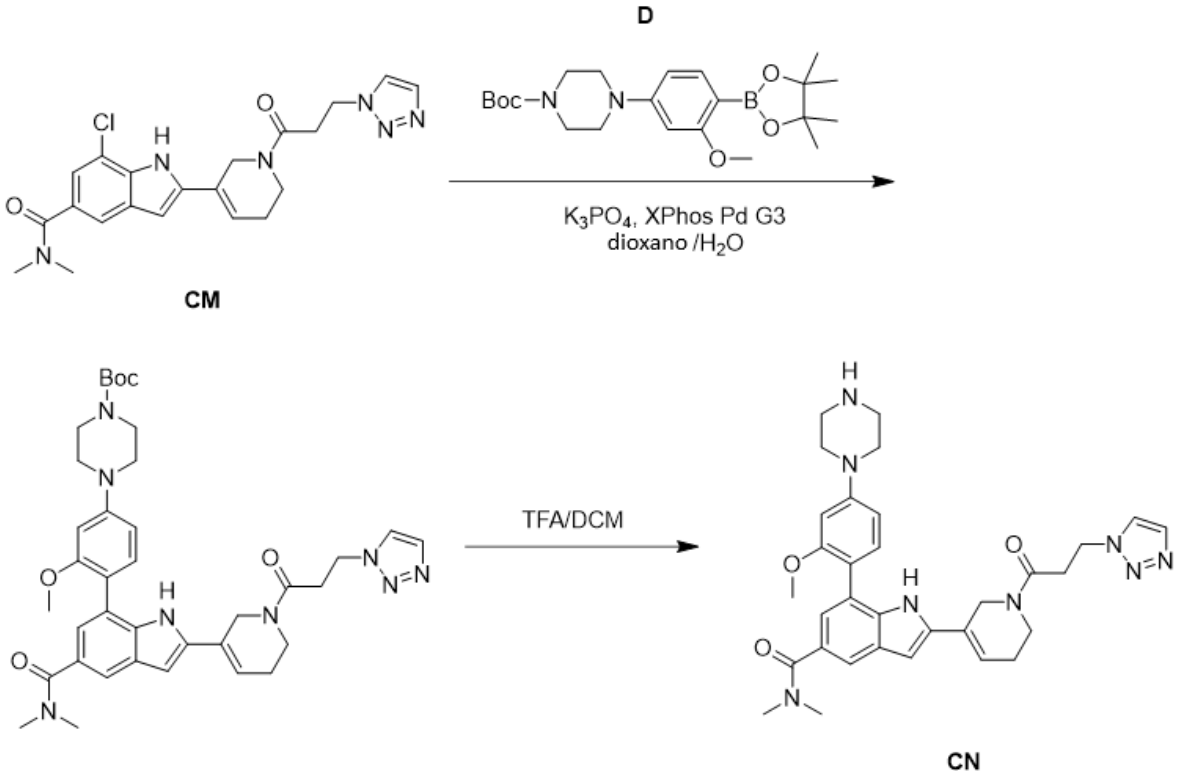
2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CM)



CL CM

[00210] Una solución de 7-cloro-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida (800 mg, 2.63 mmol, Intermedio CL), ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (1.49 g, 10.53 mmol, Intermedio AI), HOBt (712 mg, 5.27 mmol), HATU (1.20 g, 3.16 mmol) y DIEA (1.02 g, 7.90 mmol, 1.38 mL) en DMF (10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la reacción se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (360 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 427.1 (M+H)$^+$.

2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CN)



CM CN

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-

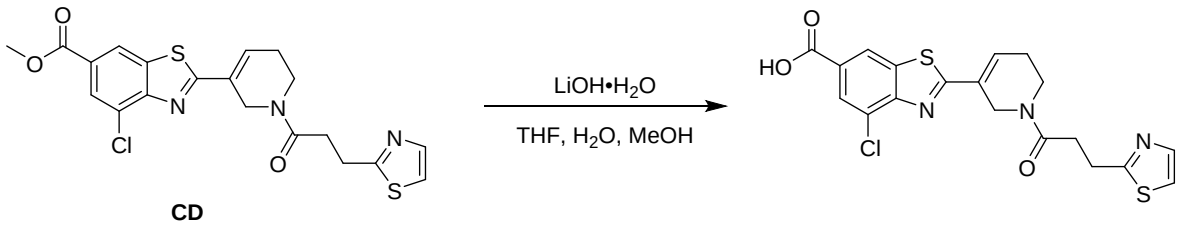
(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

[00211] Una solución de 2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (70.0 mg, 164 μmol, Intermedio CM), terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (82.3 mg, 197 μmol, intermedio D), XPhos Pd G3 (27.8 mg, 32.8 μmol) y K_3PO_4 (104 mg, 492 μmol) en dioxano (1 mL) y H_2O (0.1 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 0/1) (SiO_2, Diclorometano : Metanol= 100/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 683.4 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida

[00212] Una solución de terc-butilo 4-(4-(2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (120 mg, 176 μmol), en TFA (1 mL) y DCM (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, el residuo se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 583.3 $(M+H)^+$.

4-cloro-N,N-dimetil-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (Intermedio CO)



CD **CO**

Paso 1 - Ácido 4-cloro-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico

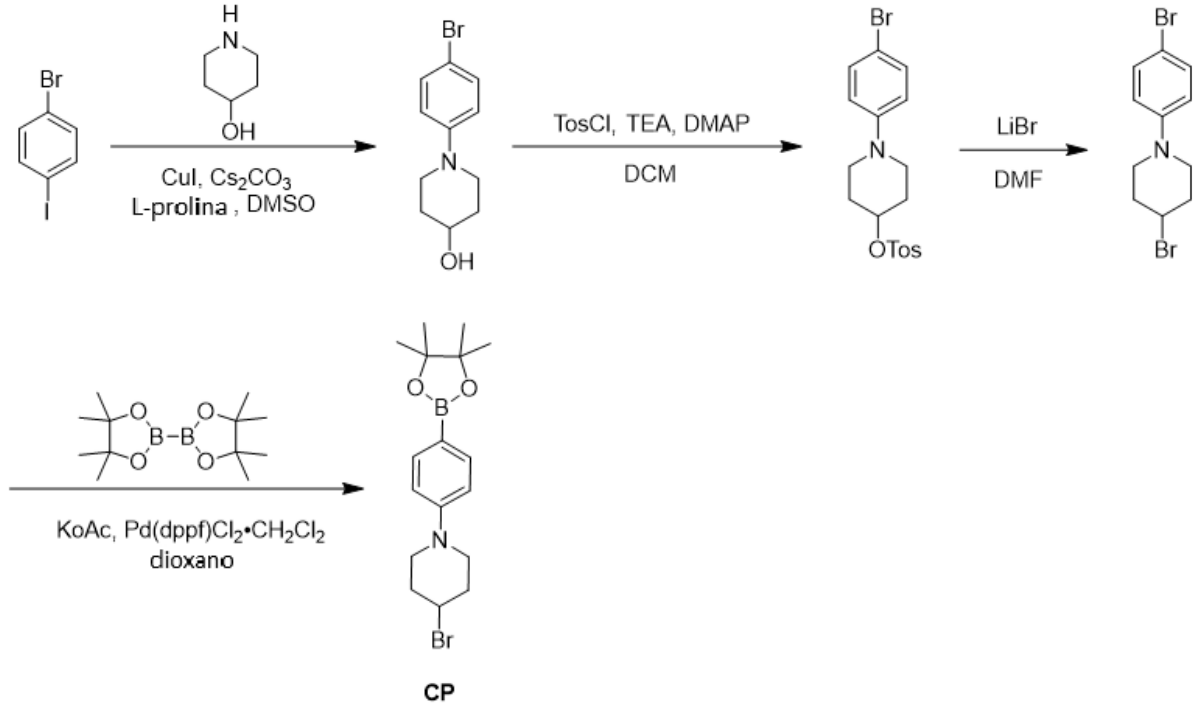
[00213] A una solución de 4-cloro-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1.16 mmol, Intermedio CD) en THF (4 mL), H_2O (1

mL), MeOH (1 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (83.3 mg, 3.48 mmol), después la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió HCl (1N) a la mezcla de reacción hasta que el pH=5, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (450 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 416.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-Cloro-N,N-dimetil-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

[00214] A una solución de ácido 4-cloro-2-(1-(3-(tiazol-2-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (450 mg, 1.08 mmol) en DMF (5 mL) se añadió HATU (615 mg, 1.62 mmol), DIEA (697 mg, 5.40 mmol, 940 µl) y clorhidrato de dimetilamina (176 mg, 2.16 mmol, CAS# 506-59-2). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Diclorometano : Metanol= 1/0 a 20/1) para dar el compuesto del título (330 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 443.8 $(M+H)^+$.

4-Bromo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (Intermedio CP)



CP

Paso 1 - 1-(4-Bromofenil)piperidin-4-ol

[00215] A una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (5 g, 17.6 mmol, CAS# 589-87-7), piperidin-4-ol

(1.79 g, 17.6 mmol, CAS# 5382-16-1) en DMSO (60 mL) se añadió Cs_2CO_3 (14.4 g, 44.1 mmol), CuI (673 mg, 3.53 mmol) y L-prolina (813 mg, 7.07 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (3.5 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 255.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 1-(4-Bromofenil)piperidin-4-il 4-metilbencenosulfonato

[00216] A una solución de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (1 g, 3.90 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (1.19 g, 11.7 mmol, 1.63 mL), DMAP (47.7 mg, 390 μmol) y TosCl (1.49 g, 7.81 mmol), y la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (4×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.3 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 409.7 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-Bromo-1-(4-bromofenil)piperidina

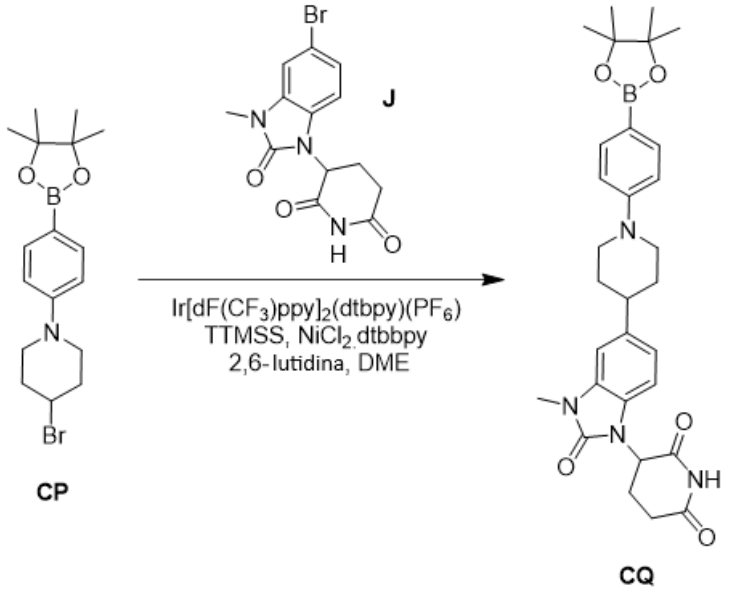
[00217] A una solución de 1-(4-bromofenil)piperidin-4-il 4-metilbencenosulfonato (1.2 g, 2.92 mmol) en DMF (12 mL) se añadió LiBr (761 mg, 8.77 mmol, 220 μl), después la reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (4×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/1 a 10/0) para dar el compuesto del título (800 mg, 83 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 317.9 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 4-Bromo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina

[00218] A una solución de 4-bromo-1-(4-bromofenil)piperidina (600 mg, 1.88 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.39 g, 9.40 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (153 mg, 188 μmol) y KOAc (553 mg, 5.64 mmol), después la reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (600 mg, 65 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 365.9 $(M+H)^+$.

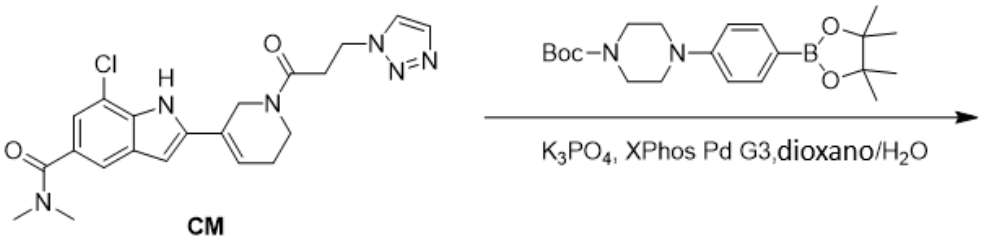
3-(3-metil-2-oxo-5-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-

1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio CQ)

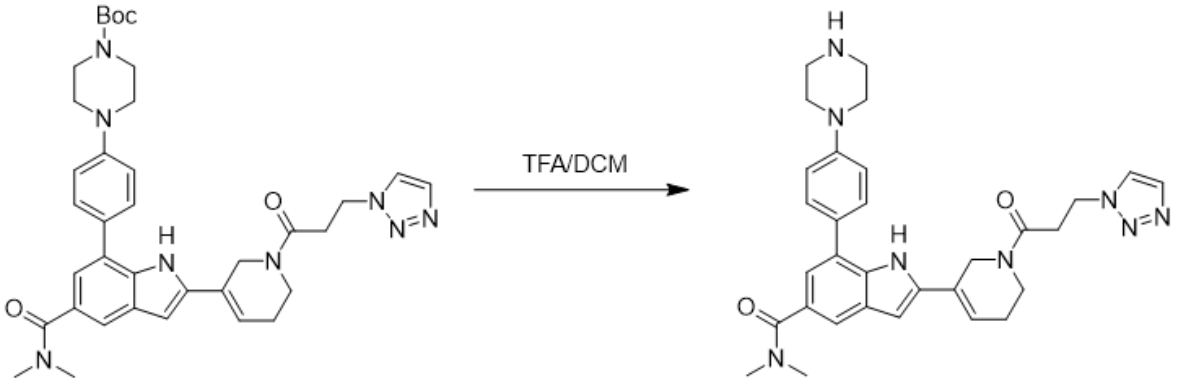


[00219] A una solución de 3-(5-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1.18 mmol, Intermedio J), 4-bromo-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (562 mg, 1.54 mmol, intermedio CP), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (13.2 mg, 11.8 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (7.06 mg, 17.7 μmol), TTMSS (294 mg, 1.18 mmol, 364 μL), y 2,6-lutidina (1.14 g, 10.6 mmol, 1.24 mL) en DME (5 mL). A continuación, se agitó la reacción y se irradió con una lámpara LED azul de 4 × 50 W [455 nm] (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (70 mg, 9 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$.

2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CR)



CM



CR

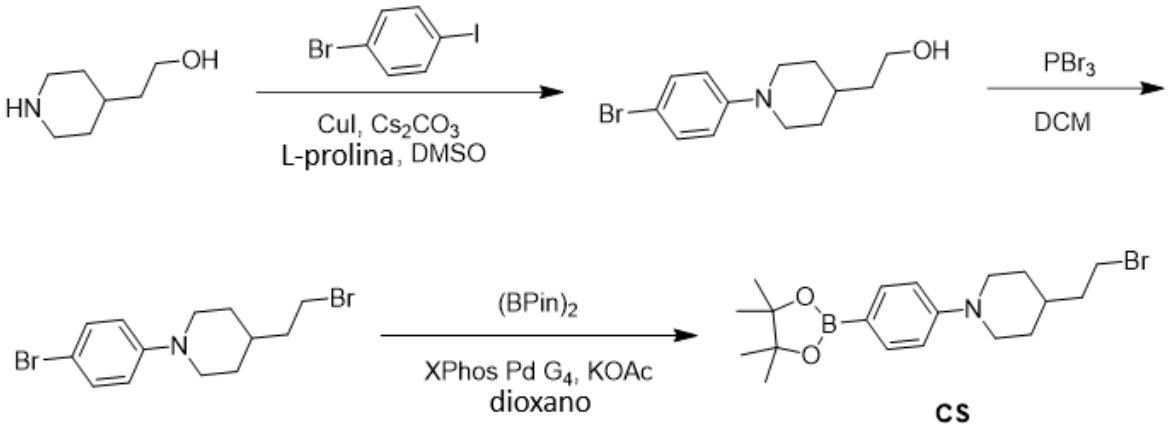
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00220] Una solución de 2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (80.0 mg, 187 μmol, Intermedio CM), terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (72.8 mg, 187 μmol, CAS# 470478-90-1), K_3PO_4 (119 mg, 562 μmol) y XPhos Pd G3 (31.7 mg, 37.5 μmol) en dioxano (1 mL) y H_2O (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1 a DCM/MeOH=10:1) para dar el compuesto del título (80.0 mg, 65 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 653.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indol-5-carboxamida

[00221] Una solución de terc-butilo 4-(4-(2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (80.0 mg, 122 μmol) en DCM (1 mL) y TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (80 mg, TFA) como un sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 553.4 $(M+H)^+$.

4-(2-Bromoetil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (Intermedio CS)



Paso 1 - 2-(1-(4-Bromofenil)piperidin-4-il)etan-1-ol

[00222] Se preparó una mezcla de 2-(4-piperidil)etanol (5 g, 38.7 mmol, CAS# 622-26-4),1-bromo-4-yodo-benceno (11.0 g, 38.7 mmol, CAS# 589-87-7), Cs_2CO_3 (31.5 g, 96.8 mmol), CuI (1.47 g, 7.74 mmol) y L-prolina (1.78 g, 15.5 mmol) en DMSO (200 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar el filtrado. El filtrado se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada. NaCl (100 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (5.4 g, 48 % de rendimiento) como sólido marrón negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 284.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(2-bromoetil)-1-(4-bromofenil)piperidina

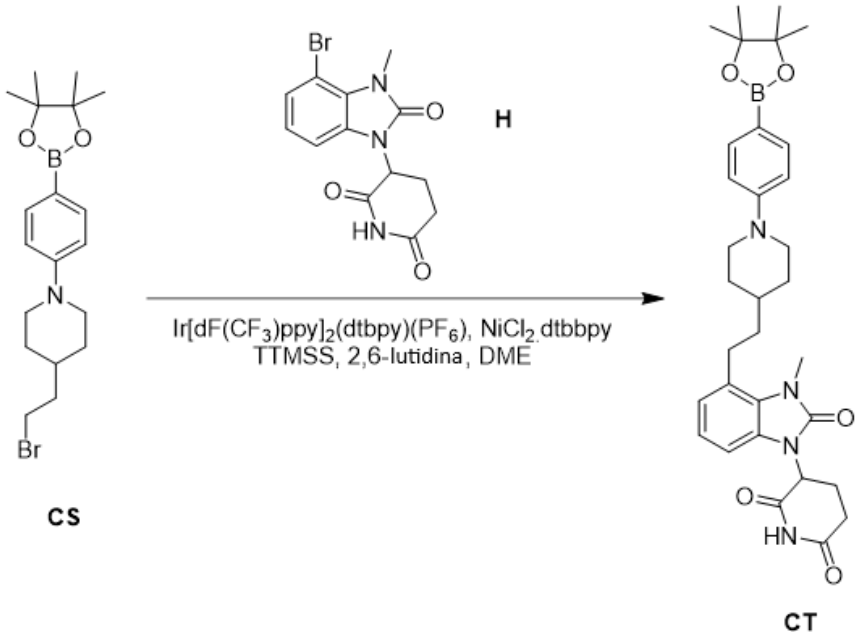
[00223] A una solución de 2-[1-(4-bromofenil)-4-piperidil]etanol (5 g, 17.6 mmol) en ACN (120 mL) se añadió PBr_3 (7.14 g, 26.4 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó vertiéndola en H_2O (300 mL) a 25 °C, y después se añadió $NH_3.H_2O$ hasta pH 7 y se extrajo con EA (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (4.7 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 347.9 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 4-(2-Bromoetil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina

[00224] Una mezcla de 4-(2-bromoetil)-1-(4-bromofenil)piperidina (4.3 g, 12 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.78 g, 14.9 mmol), KOAc (2.43 g, 24.8 mmol) y Xphos Pd G4 (1.07 g, 1.24 mmol) en dioxano (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a

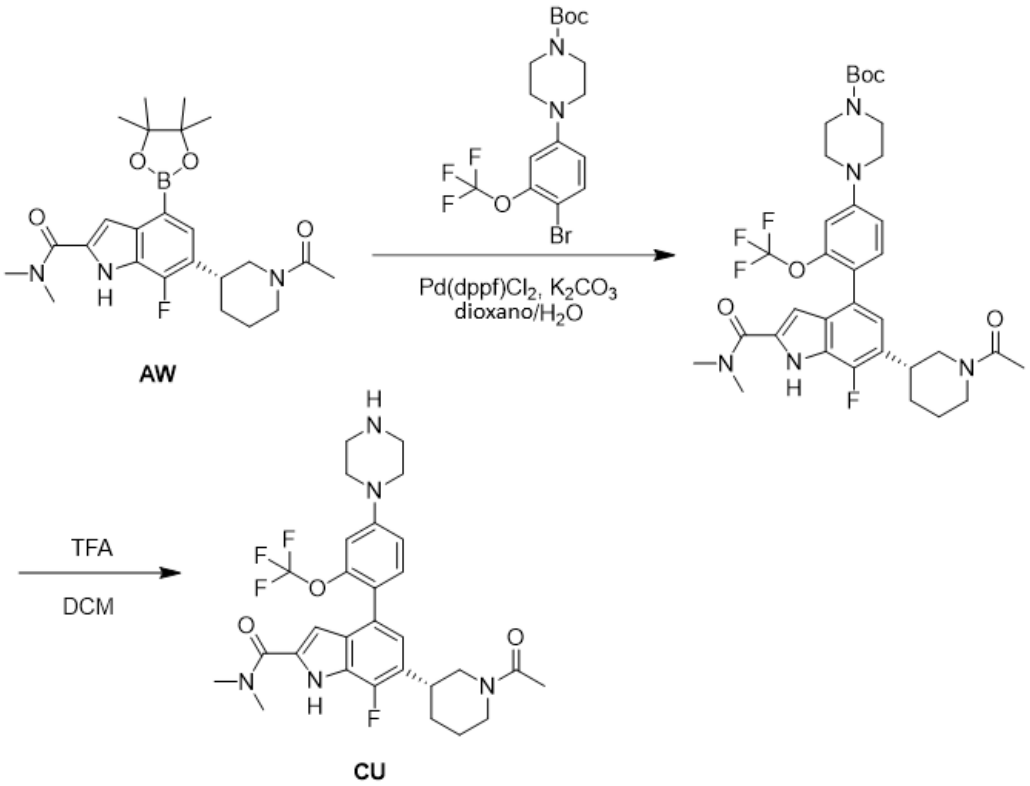
24/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 393.9 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.25 (s, 12H), 1.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H).

3-(3-Metil-2-oxo-4-(2-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio CT)



[00225] Una mezcla de 4-(2-bromoetil)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (471 mg, 1.40 mmol, Intermedio CS), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (550 mg, 1.40 mmol, Intermedio H), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (157 mg, 40 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (55.5 mg, 140 μmol) y 2,6-dimetilpiridina (449 mg, 4.19 mmol, 487 μL) en DME (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (300 mg, 29 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 573.2 $(M+H)^+$.

(R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio CU)



Paso 1 - Terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-acetilpiperidin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

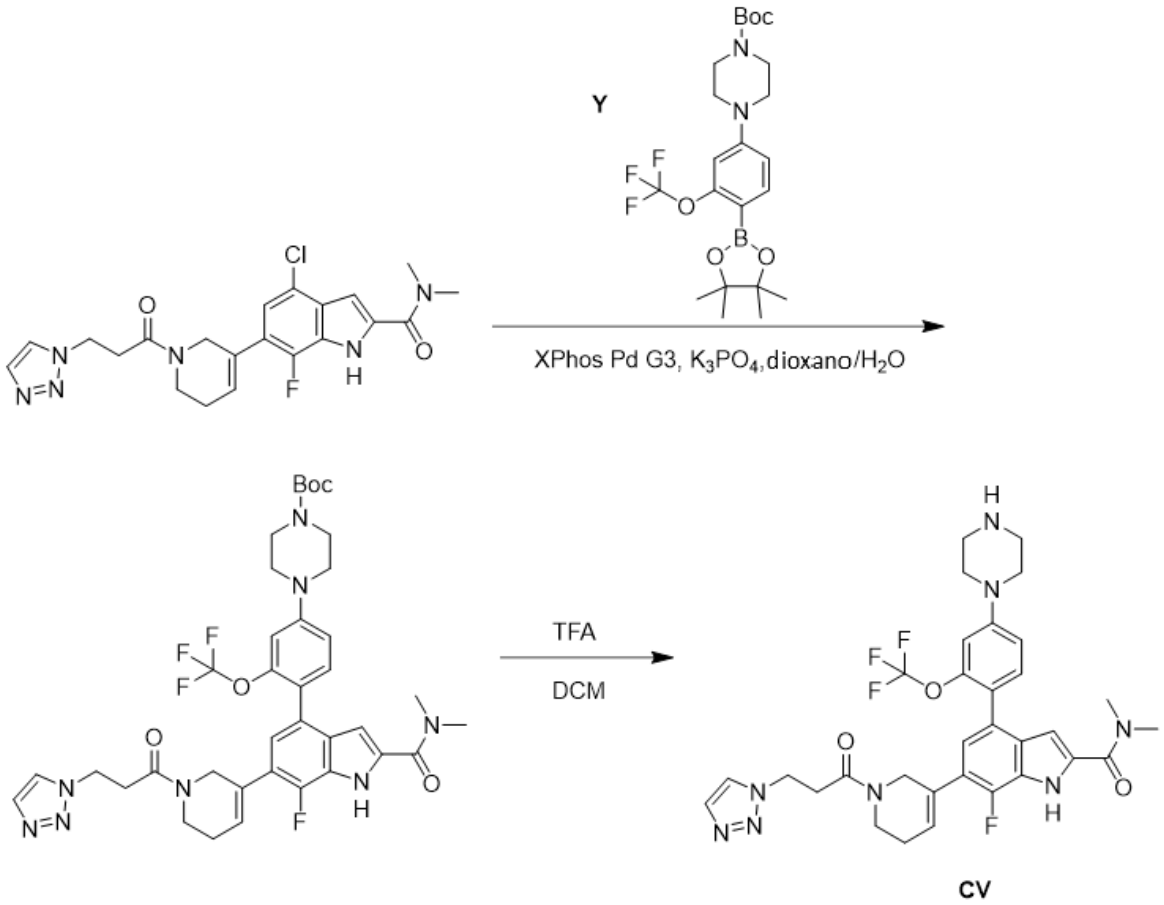
[00226] Una mezcla de 6-[(3R)-1-acetil-3-piperidil]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (90.0 mg, 196 μmol, Intermedio AW), terc-butilo 4-[4-bromo-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxilato (83.6 mg, 196 μmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio Y), XPhos Pd G3 (17.0 mg, 19.6 μmol) y K_3PO_4 (125 mg, 590 μmol) en dioxano (2ml) y H_2O (0.5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente 50~100 % acetato de etilo/éter de petróleo @ 20 mL/min) para obtener el compuesto del título (140 mg, 97 % de rendimiento) como sólido incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 676.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.38 (dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.70 - 6.51 (m, 1H), 4.86 - 4.66 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.25 - 3.08 (m, 6H), 2.83 - 2.54 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

Paso 2 - (R)-6-(1-acetilpiperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-

1H-indol-2-carboxamida

[00227] A una solución de terc-butilo 4-[4-[6-[(3*R*)-1-acetil-3-piperidil]-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il]-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato (140 mg, 207 μmol) en DCM (1.6 mL) se añadió TFA (430 μl, 5,80 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (284 mg, TFA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 576.1 (M+H)$^+$.

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio CV)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-(trifluorometoxi)fenil)piperazina-1-carboxilato

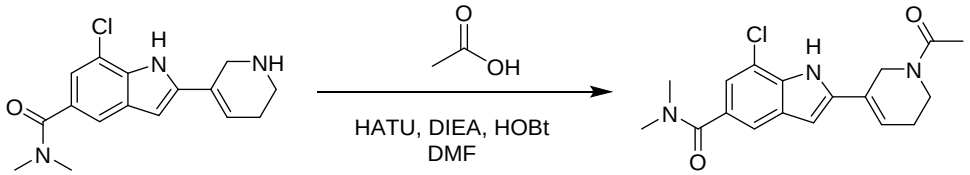
[00228] Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2*H*-piridin -5-il]-1*H*-indol-2-carboxamida (170 mg, 382 μmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AK), terc-butilo 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-carboxilato (270 mg, 573 μmol, Intermedio Y), XPhos Pd G3 (32.3 mg, 38.2 μmol), y K_3PO_4 (243 mg, 1.15 mmol) en dioxano (4.0 mL) y H_2O (1.0 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después la mezcla

se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente 50~100 % acetato de etilo/éter de petróleo @ 20 mL/min) para dar el compuesto del título (270 mg, 89 % de rendimiento) como sólido incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 755.1 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.48 - 9.38 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 6.0, 9.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 6.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.15 (m, 9H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.37 (s a, 2H), 1.51 (s, 9H).

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N- dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

[00229] A una solución de *terc*-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1*H*-indol-4-il]-3-(trifluorometoxi)fenil]piperazina-1-carboxilato (250 mg, 331 μmol) en DCM (2.8 mL) se añadió TFA (1.06 g, 9.27 mmol, 688 μl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (556 mg, TFA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 655.2 $(M+H)^+$.

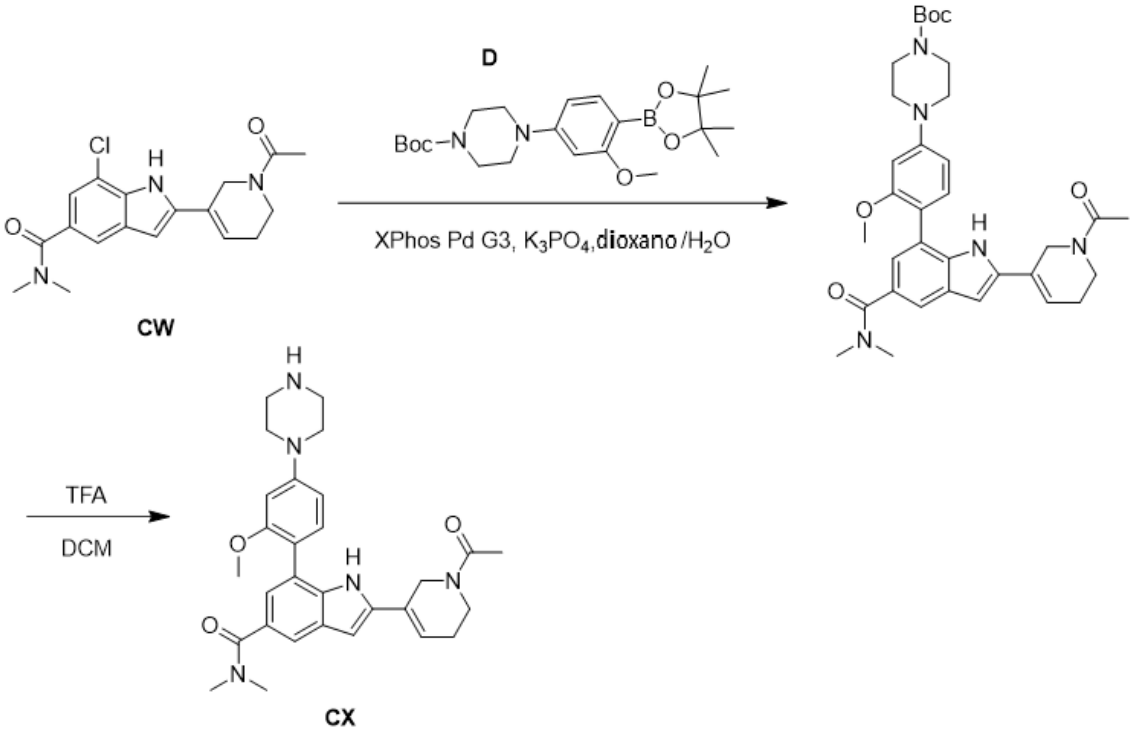
2-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CW)



CL **CW**

[00230] A una solución de AcOH (29 mg, 493 μmol, 28 μl, CAS# 75-36-5) en DMF (1 mL) se añadió HATU (162 mg, 427 μmol), HOBt (66 mg, 493 μmol), DIEA (212 mg, 1.65 mmol, 286 μl) y 7-cloro-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida (100 mg, 329 μmol, Intermedio CL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 346.0 $(M+H)^+$.

2-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio CX)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato

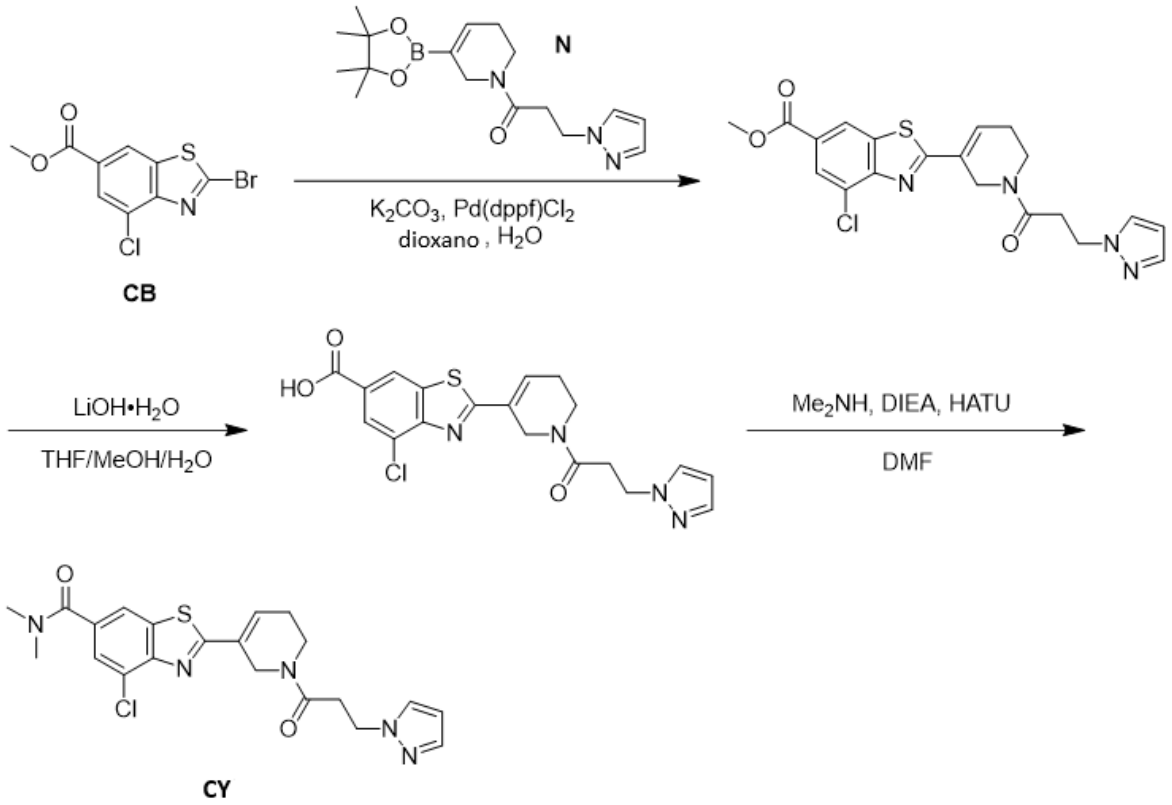
[00231] Una mezcla de 2-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (100 mg, 578 μmol, Intermedio CW), terc-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (121 mg, 289 μmol, Intermedio D), K_3PO_4 (184 mg, 867 μmol), y XPhos Pd G3 (24.5 mg, 28.9 μmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 56 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 602.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida

[00232] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-7-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (110 mg, 183 μmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1.39 g, 13.9 mmol, 1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez

completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (300 mg, TFA) como sólido gris. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 502.2 (M+H)$^+$.

2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (Intermedio CY)



Paso 1 - 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo

[00233] Una mezcla de 2-bromo-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (3 g, 7.83 mmol, Intermedio CB), 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (2.59 g, 7.83 mmol, Intermedio N), Pd(dppf)Cl_2 (572 mg, 782 μmol) y K_2CO_3 (3.25 g, 23.4 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (1.8 g, 38 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 431.0 (M+H)$^+$.

Paso 2 - Ácido 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-clorobenzo[d]tiazol-6-

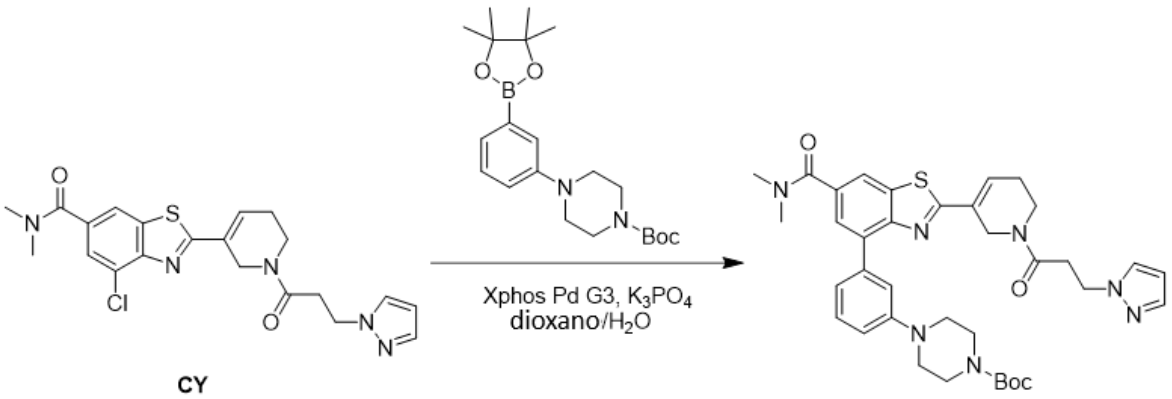
carboxílico

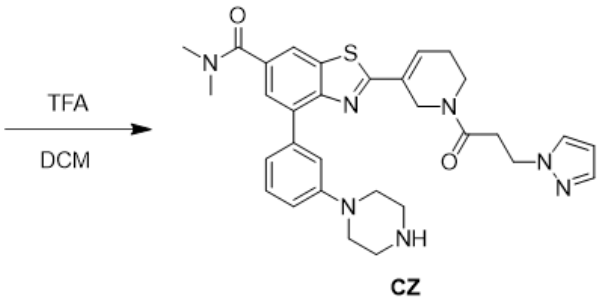
[00234] A una solución de 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo (1.8 g, 4.18 mmol) en THF (8 mL) H_2O (2 mL) y MeOH (2 mL) se añadió LiOH-H_2O (350 mg, 8.35 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió HCl (1N) a la mezcla de reacción hasta pH~5, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.8 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 417.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida

[00235] A una solución de ácido 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-clorobenzo[d]tiazol-6-carboxílico (1.5 g, 3.60 mmol) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1.64 g, 4.32 mmol), DIEA (2.33 g, 17.9 mmol, 3.13 mL) y clorhidrato de N-metilmetanamina (293 mg, 3.60 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (1 g, 63 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 443.9 $(M+H)^+$.

2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(3-(piperazin-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (Intermedio CZ)





Paso 1 - Terc-butilo 4-(3-(2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(dimetilcarbamoil)benzo[d]tiazol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

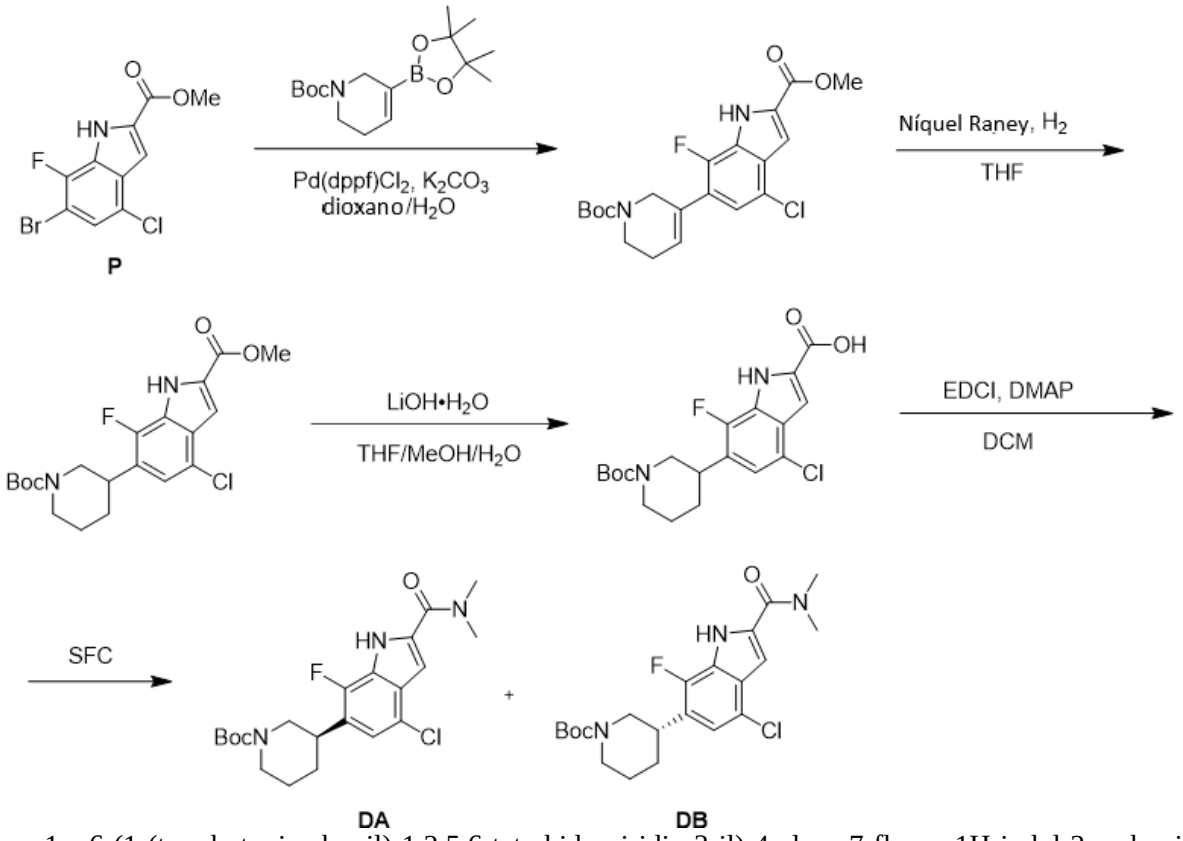
[00236] Una mezcla de 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N,N-dimetilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (100 mg, 225 μmol, Intermedio CY), terc-butilo 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (87.4 mg, 225 μmol, CAS# 540752-87-2), XPhos Pd G3 (19.0 mg, 22.5 μmol) y K_3PO_4 (143 mg, 675 μmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg, 66 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 670.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(3-(piperazin-1-il)fenil)benzo[d]tiazol-6-carboxamida

[00237] A una solución de terc-butilo 4-(3-(2-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-(dimetilcarbamoil)benzo[d]tiazol-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 149 μmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1.54 g, 13.4 mmol, 1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2

horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (80 mg, 94 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 570.3 $(M+H)^+$.

Terc-butilo (R)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato (Intermedio DA) y terc-butilo (S)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato (Intermedio DB)



Paso 1 - 6-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[00238] A una disolución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1 g, 3.26 mmol, producto intermedio P) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (1.01 g, 3.26 mmol, CAS# 885693-20-9) en dioxano (10 ml) y H_2O (3 ml) se añadió Pd(dppf)Cl2 (238 mg, 326 μmol) y K_2CO_3 (1.35 g, 9.79 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se trituró con ACN (100 mL) a 20 °C durante 30 min, después se filtró para dar el compuesto del título (1.2 g) como sólido amarillo LC-MS (ESI^+) *m/z* 353.0 $(M+H-56)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[00239] A una solución de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (560 mg, 1.37 mmol) en THF (15 mL) se añadió Raney-Ni (469 mg, 5.48 mmol) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 PSI) a 25 °C durante 10 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr con mucho cuidado, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (490 mg) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 355.0 $(M+H-56)^+$.

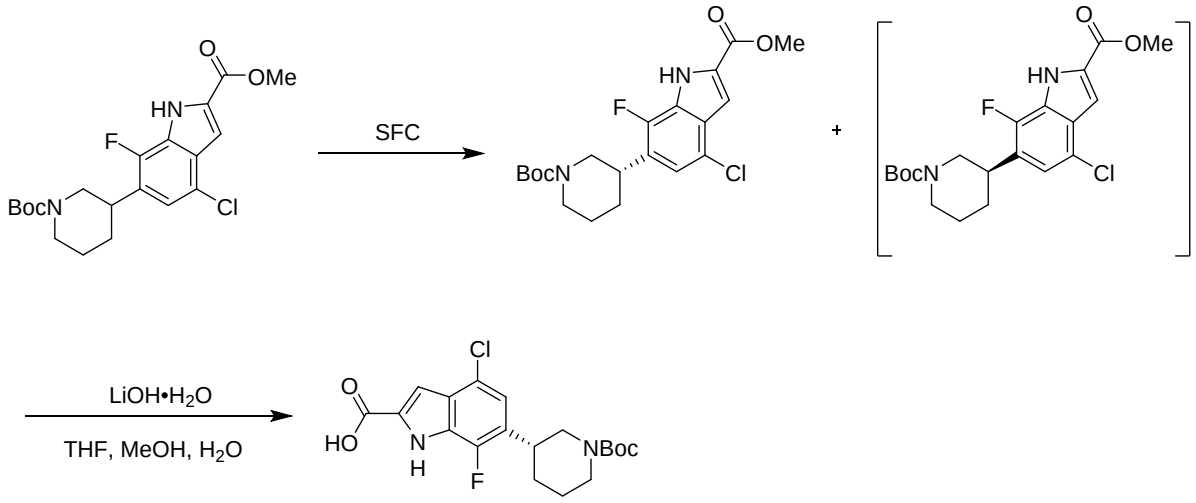
Paso 3 - Ácido 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[00240] A una solución de 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (490 mg, 834 μmol) en THF (4 mL), H_2O (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió LiOH-H_2O (280 mg, 6.68 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completado, se añadió HCl (1N) a la mezcla de reacción hasta que el pH=7, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (435 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 341.0 $(M+H-56)^+$.

Paso 4 - Terc-butilo (R)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato yterc-butilo (S)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato

[00241] A una solución de ácido 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (400 mg, 1.01 mmol) en DCM (8 mL) se añadió EDCI (231 mg, 1.21 mmol) y DMAP (492 mg, 4.03 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora, Después se añadió clorhidrato de N-metilmetanamina (123 mg, 1.51 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 11 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo y el producto en bruto se trituró con agua (20 mL) a 20 ℃ durante 15 minutos. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) y luego se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH]; % de B: 40 %, columna en modo de elución isocrática para dar el terc-butil (R)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato (75 mg, 17 % de rendimiento) como sólido blanco y terc-butilo (S)-3-(4-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-carboxilato (90 mg, 21 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 368.3 $(M+H-56)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Ácido (R)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Intermedio DC)



DC

Paso 1 - (R)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

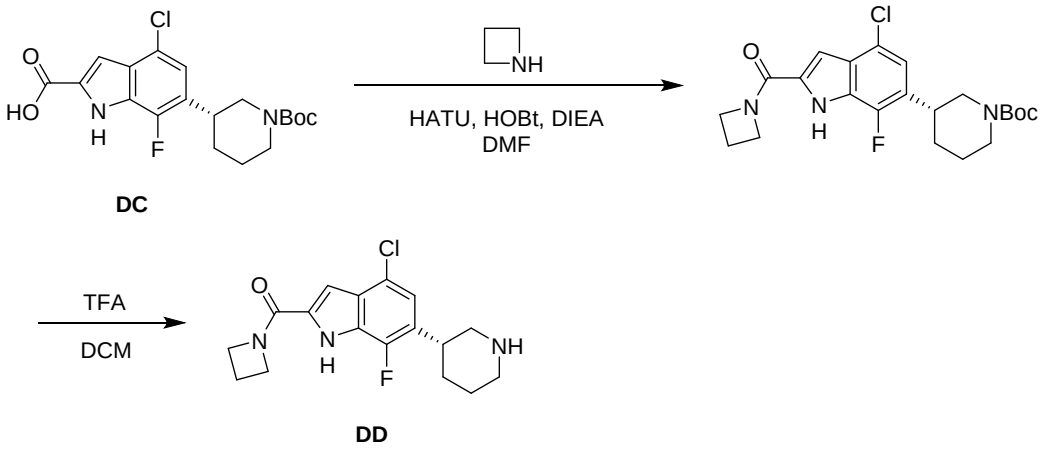
[00242] El 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (50.0 g, 122 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio DA) se purificó mediante HPLC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2 - MeOH (0.1% NH_3H_2O)]; % de B: 30%, modo de elución isocrática) para dar (R)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (18.5 g, 74 % de rendimiento) como sólido blanco (LC-MS (ESI^+) *m/z* 355.1; ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6 δ 12.8 (s, 1 H), 7.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.04 ~ 2.99 (m, 3 H), 1.84 ~ 1.73 (m, 3 H), 1.49 ~ 1.46 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H)) y (S)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (20.0 g, 80,0% de rendimiento) como un sólido blanco (LC-MS (ESI^+) *m/z* 355.1; ^{1}H RMN 400 MHz, DMSO-d_6 δ 12.9 ~ 12.7 (m, 1 H), 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 3.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.04 ~ 2.84 (m, 3 H), 1.88 ~ 1.70 (m, 3 H), 1.49 ~ 1.42 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de manera arbitraria.

Paso 2 - Ácido (R)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[00243] A una solución de (R)-6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (2 g, 4.87 mmol) en THF (16 mL), MeOH (4 mL) y H_2O (4 mL) se añadió LiOH-H_2O (612 mg, 14.6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el

filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2.1 g) como sólido azul. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 341.0 (M-55)$^+$.

(R)-azetidin-1-il(4-cloro-7-fluoro-6-(piperidin-3-il)-1H-indol-2-il)metanona (Intermedio DD)



DC **DD**

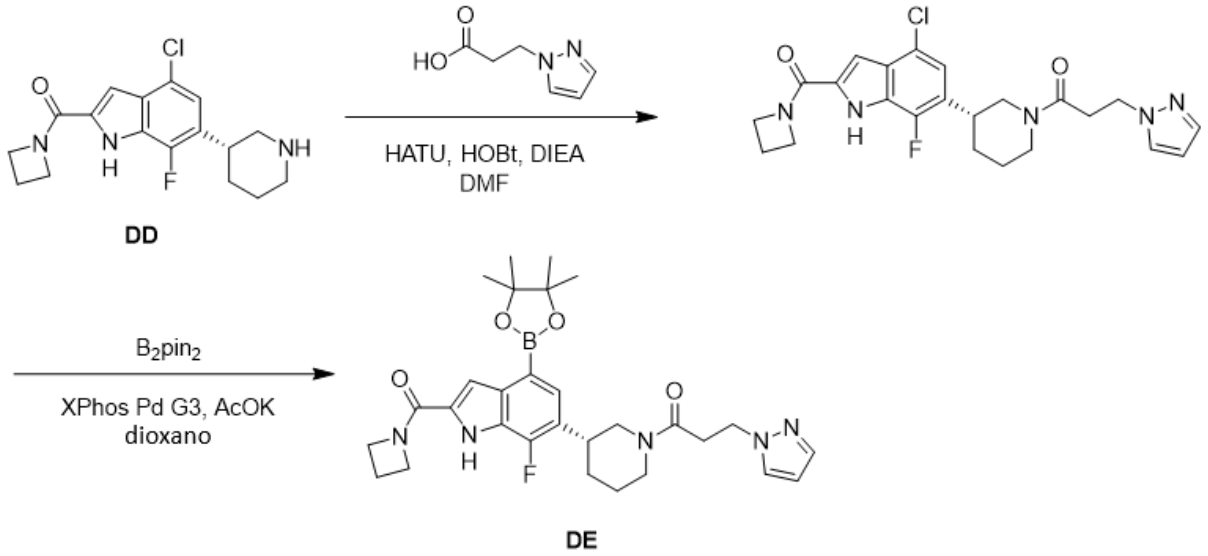
Paso 1 - Terc-butilo (R)-3-(2-(azetidina-1-carbonil)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidina-1-carboxilato

[00244] A una solución de ácido 6-[(3R)-1-terc-butoxicarbonil-3-piperidil]-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (1 g, 3 mmol, Intermedio DC) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1.05 g, 2.77 mmol), HOBt (681 mg, 5.04 mmol), DIEA (1.63 g, 12.6 mmol) y azetidina (943.0 mg, 10.1 mmol, CAS# 503-29-7). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez completado el proceso, se añadió agua (80 mL) y se filtró la mezcla. La torta filtrada se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1 g) como sólido blanquecino. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 380.1 (M-55)$^+$.

Paso 2 - (R)-azetidin-1-il(4-cloro-7-fluoro-6-(piperidin-3-il)-1H-indol-2-il)metanona

[00245] A una solución de terc-butilo (R)-3-(2-(azetidina-1-carbonil)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidina-1-carboxilato (900 mg, 2.06 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (7.68 g, 67.3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ hasta que la mezcla fue neutra, y después se extrajo con diclorometano (3×180 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1 g, TFA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 336.1 (M+H)$^+$.

(R)-1-(3-(2-(azetidine-1-carbonil)-7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio DE)



DD **DE**

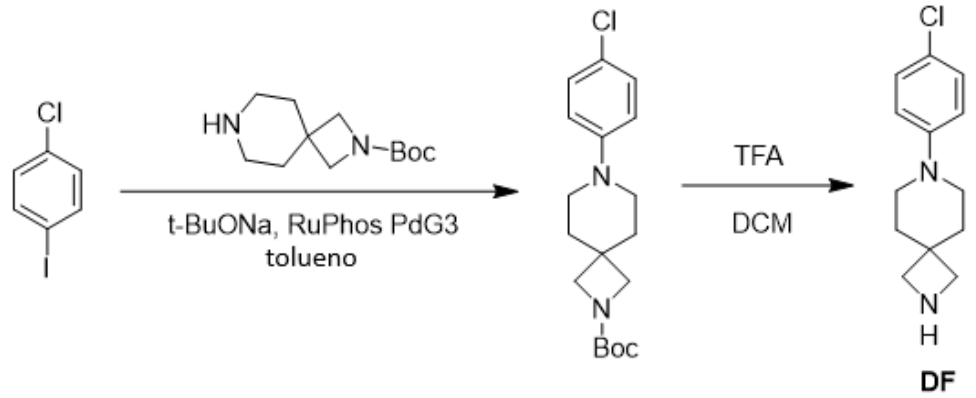
Paso 1 - (R)-1-(3-(2-(azetidina-1-carbonil)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona

[00246] A una solución de azetidin-1-il-[4-cloro-7-fluoro-6-[(3R)-3-piperidil]-1H-indol-2-il]metanona (950 mg, 2.11 mmol, TFA, Intermedio DD) en DMF (10 mL) se añadió HATU (883 mg, 2.32 mmol), HOBt (570 mg, 4.22 mmol), DIEA (1.36 g, 10.6 mmol) y ácido 3-pirazol-1-ilpropanoico (888 mg, 6.34 mmol, CAS# 89532-73-0). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Al terminar, se añadió agua (80 mL) a la mezcla y precipitó un sólido. La mezcla se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (700 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 458.1 $(M+H)^+$.

Paso 2: (R)-1-(3-(2-(azetidina-1-carbonil)-7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona

[00247] A una solución de (R)-1-(3-(2-(azetidina-1-carbonil)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-6-il)piperidin-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)propan-1-ona (390 mg, 852 μmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.08 g, 4.26 mmol, CAS# 73183-34-3) en dioxano (10 mL) se añadió XPhos Pd G3 (144 mg, 170 μmol) y AcOK (251 mg, 2,56 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó/diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (330 mg, 60 % de rendimiento) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 550.2 $(M+H)^+$.

7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (Intermedio DF)



DF

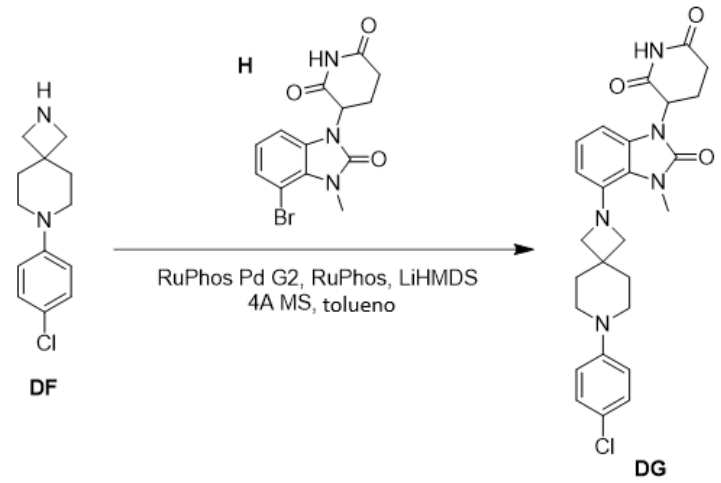
Paso 1 - Terc-butilo 7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato

[00248] Una mezcla de terc-butilo 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (5.69 g, 25.1 mmol, CAS# 236406-55-6), 1-cloro-4-yodo-benceno (5.00 g, 20.9 mmol, CAS# 637-87-6), t-BuONa (2.42 g, 25.1 mmol) y RuPhos PdG3 (350 mg, 419 μmol) en tolueno (60.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo ~ éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto del título (6.00 g, 76 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 337.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

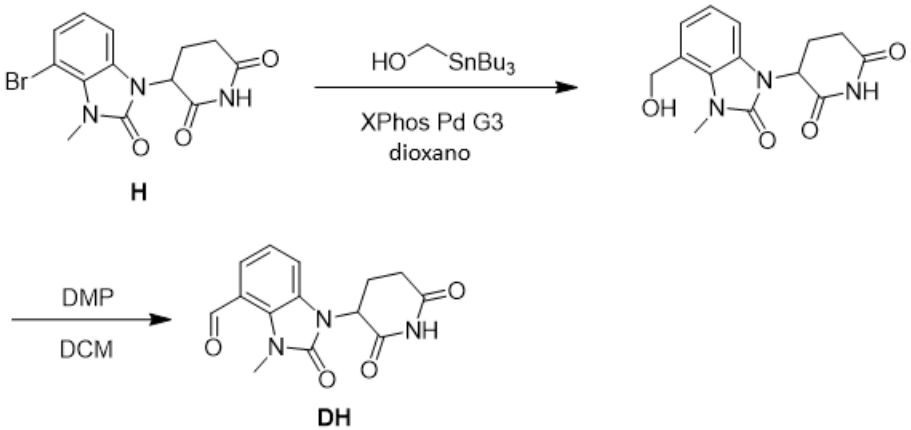
[00249] A una solución de terc-butilo 7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (2.00 g, 5.94 mmol) en DCM (10.0 mL) se añadió TFA (7.67 g, 67.3 mmol, 5.0 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 20 ℃ durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 2). La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.42 g) como un sólido oleoso amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 237.2 $(M+H)^+$.

3-(4-(7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio DG)



[00250] A una solución de 7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (500 mg, 2.11 mmol, Intermedio DF), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (714.2 mg, 2.11 mmol, Intermedio H) y tamices moleculares de 4Å (1.5 g) en tolueno (20 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 12.7 mL) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadieron RuPhos (148 mg, 317 μmol) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (164 mg, 211 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (350 mg, 27 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 494.2 $(M+H)^+$.

1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído (Intermedio DH)



Paso 1 - 3-(4-(Hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

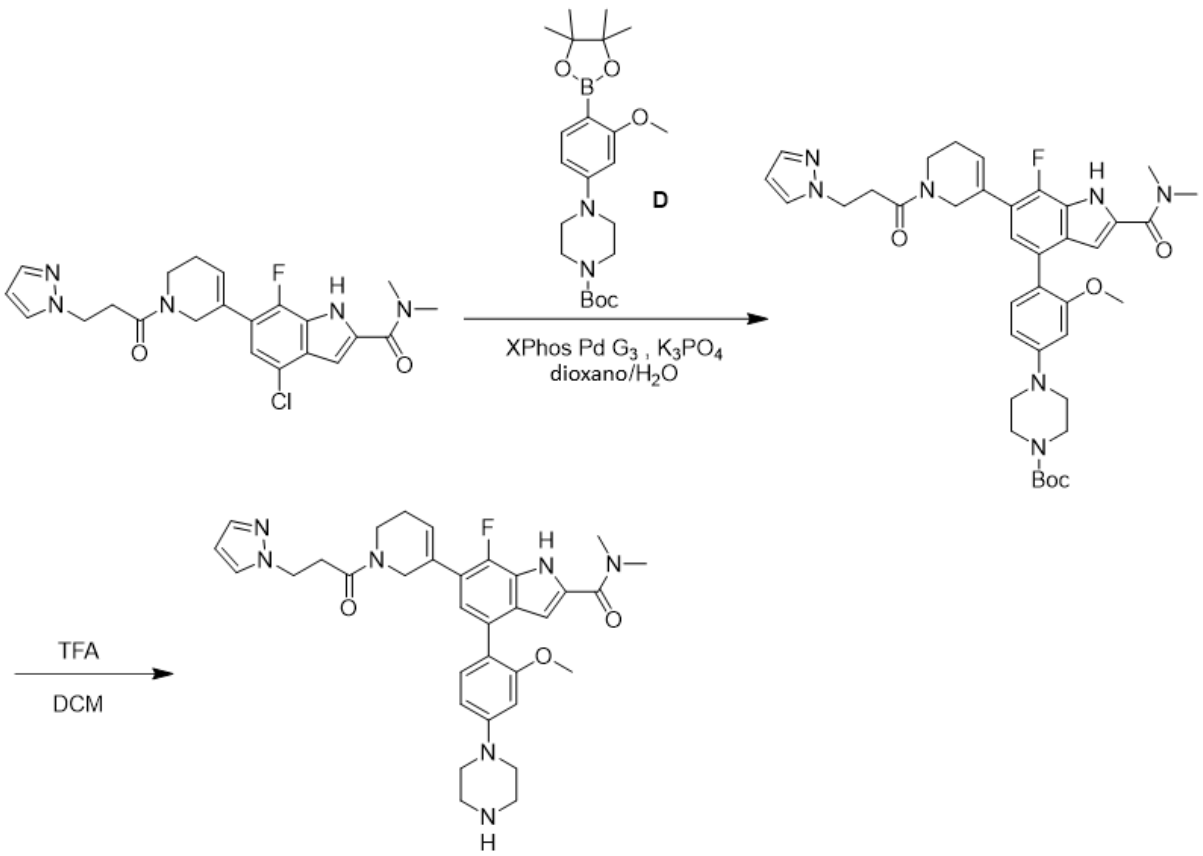
[00251] Una mezcla de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1 g, 2.96 mmol, Intermedio H) ,XPhos Pd G3 (250 mg, 295 μmol), tributilstanilmetanol (1.42 g,

4.44 mmol, CAS# 27490-33-1) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (550 mg, 64 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehído

[00252] A una solución de 3-(4-(hidroximetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 345 μmol) en DCM (1 mL) se añadió DMP (219 mg, 518 μmol, 160 μl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al terminar, la mezcla se apagó con Na_2SO_3 (5 mL) y se añadió $NaHCO_3$ hasta pH 6, después se extrajo con diclorometano (2×5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (50 mg, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 288.1 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio DI)



DI

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato

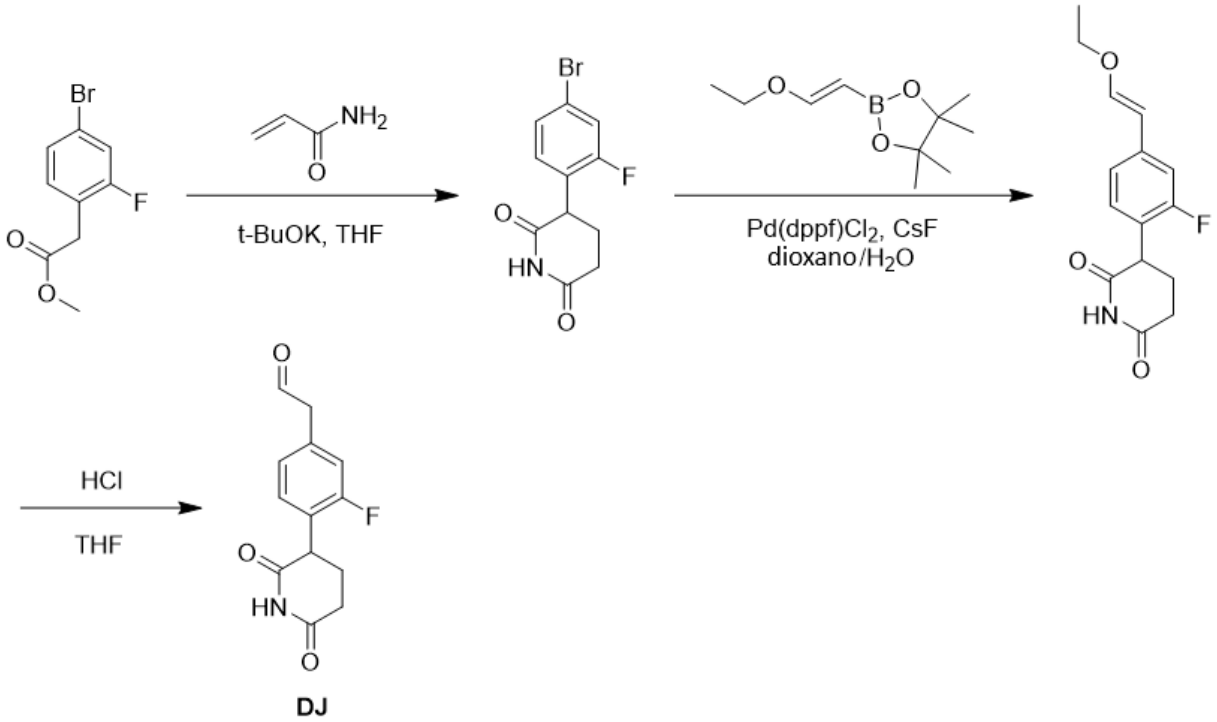
[00253] Una mezcla de 6-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida (200 mg, 450 μmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AR), *terc*-butilo 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (226 mg, 541 μmol, Intermedio D), XPhos PdG3 (38.1 mg, 45.1 μmol) y K_3PO_4 (287 mg, 1.35 mmol) en dioxano (2.00 mL) y H_2O (0.40 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl aq. (10.0 mL) a 25 °C, se diluyó con agua (10.0 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20.0 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice Sepa Flash® de 4 g, eluyente de 0~100 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @ 18 mL/min) para dar el compuesto del título (212 mg, 67 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 700.4 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 6.4, 17.6 Hz, 1H), 6.65

(s, 3H), 6.21 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.54 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.74 - 3.59 (m, 4H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.07 (m, 10H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00254] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato (212 mg, 303 μmol) en DCM (1.60 mL) se añadió TFA (614 mg, 5.38 mmol, 0.40 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (459 mg, TFA) como goma negra. LC-MS (ESI^+) *m/z* 600.4 $(M+H)^+$.

2-(4-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-fluorofenil)acetaldehído (Intermedio DJ)



DJ

Paso 1 - 3-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00255] A una solución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (10.0 g, 40.5 mmol, CAS# 193290-19-6), acrilamida (2.88 g, 40.5 mmol, 2.79 mL) en THF (100 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 44.5 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl aq. (150 mL) a 0 °C, y se extrajo con EA (100 mL × 2) y MeCN (100 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash

de sílice Sepa Flash® de 120 g, eluyente de gradiente 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 100 mL/min) para dar el compuesto del título (9.00 g, 75 % de rendimiento) como sólido rosa. LC-MS (ESI^+) *m/z* 285.9 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H).

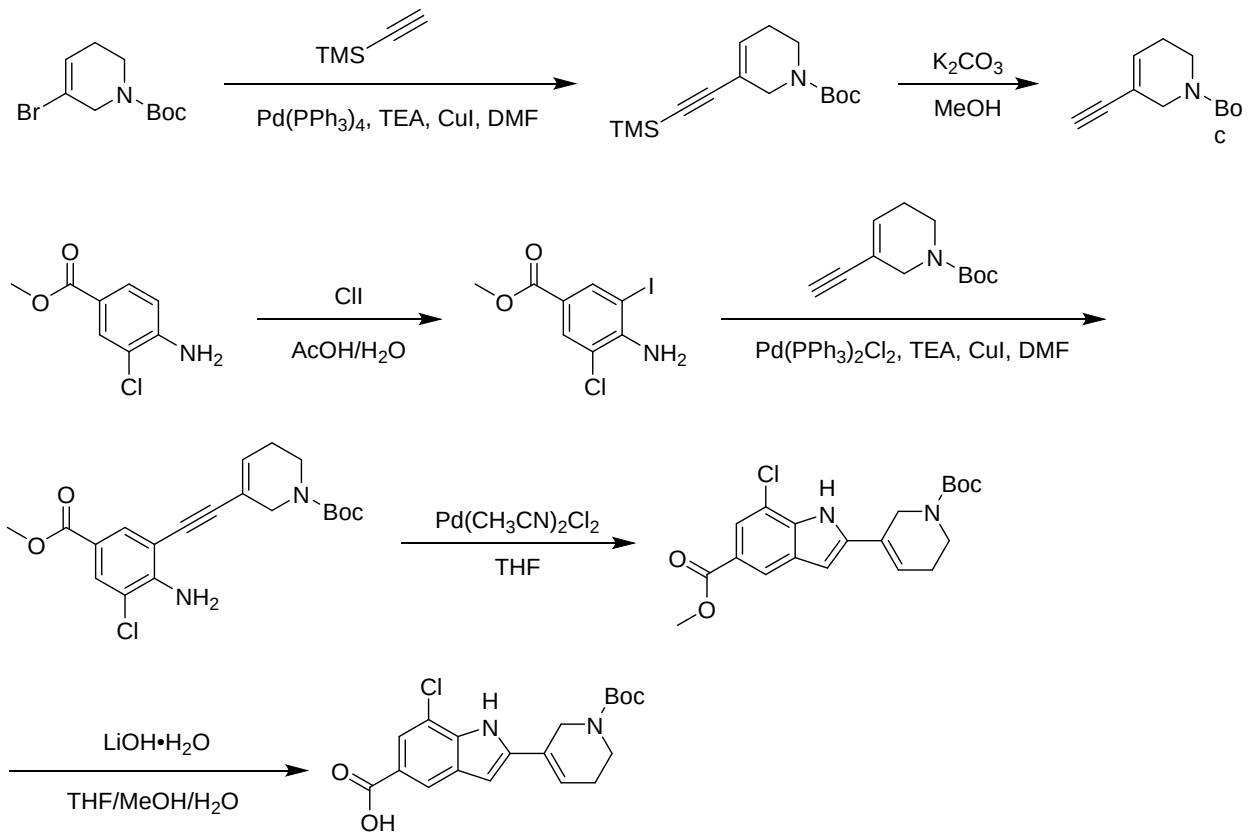
Paso 2 - (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00256] Una mezcla de 3-(4-bromo-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (2.00 g, 6.99 mmol), (*E*)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.80 g, 9.09 mmol), CsF (2.12 g, 14.0 mmol, 516 µl) y $Pd(dppf)Cl_2$ (511 mg, 699 µmol) en H_2O (2.00 mL) y dioxano (20.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con adición de agua (100 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EA (50.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice Sepa Flash® de 40 g, eluyente de gradiente 0~60 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 80 mL/min) para dar el compuesto del título (1.73 g, 85 % de rendimiento) como sólido naranja. LC-MS (ESI^+) *m/z* 278.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 5.78 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 3 - 2-(4-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3-fluorofenil)acetaldehído

[00257] A una solución de (*E*)-3-(4-(2-etoxivinil)-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (700 mg, 2.52 mmol) en THF (3.50 mL) se añadió HCl (6 M, 421 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (100 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EA (50.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice Sepa Flash® de 12 g, eluyente de gradiente 0~50 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 40 mL/min) para dar el compuesto del título (287 mg, 45 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 250.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 5.2, 11.5 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H).

Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-1H-indol-5-carboxílico (Intermedio DK)



DK

Paso 1 - Terc-butilo 5-((trimetilsilil)etinil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00258] Una mezcla de terc-butilo 5-bromo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (1 g, 3.81 mmol, CAS# 1415841-82-5), etiniltrimetilsilano (3.75 g, 38.1 mmol, 5.28 mL, CAS# 1066-54-2), $Pd(PPh_3)_4$ (441 mg, 381 μmol), CuI (72.7 mg, 381 μmol) y TEA (1.16 g, 11.4 mmol, 1.59 mL) en DMF (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3×40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 6.25 (s a, 1H), 3.92 (s a, 2H), 3.45 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s a, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.19 (s, 9H).

Paso 2 - Terc-butilo 5-etinil-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00259] A una solución de terc-butilo 5-((trimetilsilil)etinil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (500 mg, 1.79 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió K_2CO_3 (742 mg, 5.37 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo

con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6.29 (s a, 1H), 3.94 (s a, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.21 (s a, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso 3 - 4-amino-3-cloro-5-yodobenzoato de metilo

[00260] A una solución de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo (11 g, 59.3 mmol) en AcOH (50 mL) y H_2O (50 mL) se añadió cloroioduro (9.62 g, 59.3 mmol, 3.02 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (12 g) en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Paso 4 - Terc-butilo 5-((2-amino-3-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00261] Una mezcla de 4-amino-3-cloro-5-yodobenzoato de metilo (100 mg, 321 μmol), terc-butilo 5-etinil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (79.9 mg, 385 μmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22.5 mg, 32.1 μmol), CuI (6.11 mg, 32.1 μmol) y TEA (162 mg, 1.61 mmol, 223 μl) en DMF (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo 1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (80 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.79 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 2H), 6.51 (s a, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.06 (a d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (a d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

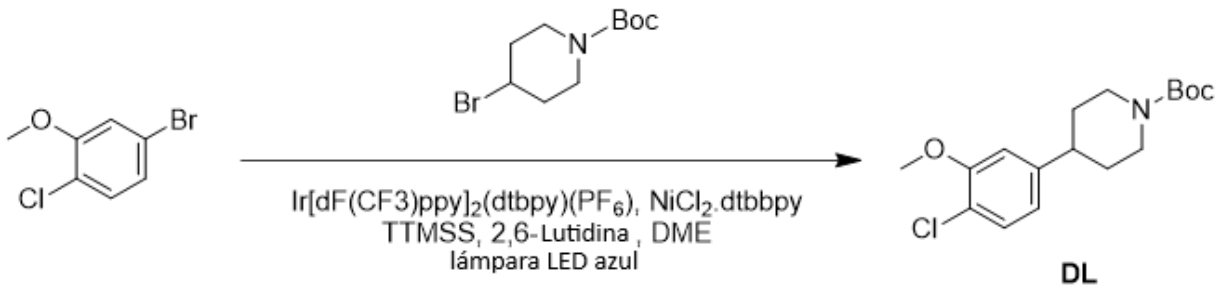
Paso 5 - 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-1H-indol-5-carboxilato de metilo

[00262] Una mezcla de terc-butilo 5-((2-amino-3-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (4 g, 10.2 mmol) y $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (1.33 g, 5.12 mmol) en THF (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (4 g) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.65 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s a, 1H), 6.69 (s a, 1H), 4.25 (s a, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s a, 2H), 1.44 (s, 9H).

Paso 6 - Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-1H-indol-5-carboxílico

[00263] A una solución de terc-butilo 5-((2-amino-3-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (4 g, 10.2 mmol) en THF (20 mL), MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (1.72 g, 40.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, se añadió HCl(1 M) a la mezcla hasta que el pH fue de 6.0. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (3.5 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 377.0 $(M+H)^+$.

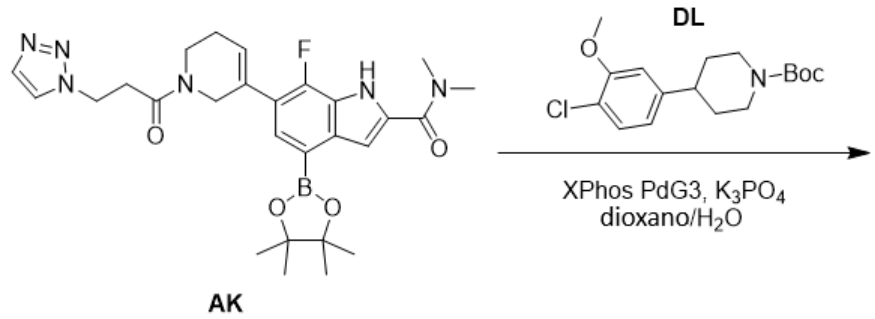
Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato (Intermedio DL)

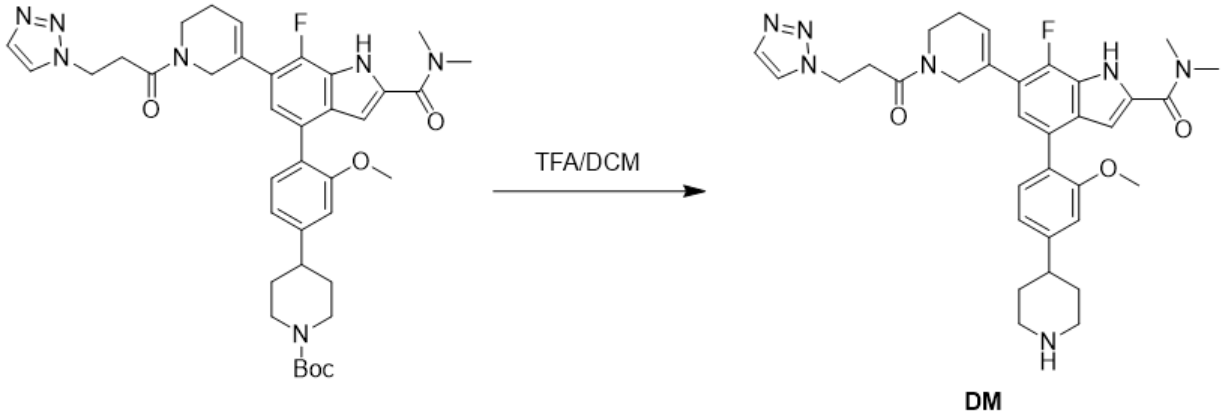


DL

[00264] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (1 g, 4.52 mmol, 613 µl, CAS# 16817-43-9), terc-butilo 4-bromopiperidina-1-carboxilato (1.43 g, 5.42 mmol) hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (50.7 mg, 45.2 µmol, CAS# 180695-79-8), dicloroniquel 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (26.9 mg, 67.7 µmol), TTMSS (1.12 g, 4.52 mmol, 1.39 mL) y 2,6-dimetilpiridina (4.35 g, 40.6 mmol, 4.73 mL) en DME anhidro (30 mL) se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces. A continuación, se agitó la reacción y se irradió con una lámpara LED azul de 4×50 W [455 nm] (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se diluyó con H_2O (50 mL) y se ajustó a pH 2 añadiendo solución de HCl 1M, después se extrajo con DCM (50 mL x 3), se concentró para dar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (0.8 g, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 270.1 $(M-55)^+$.

7-fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio DM)





Paso 1: Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metoxi-fenil]piperidina-1-carboxilato

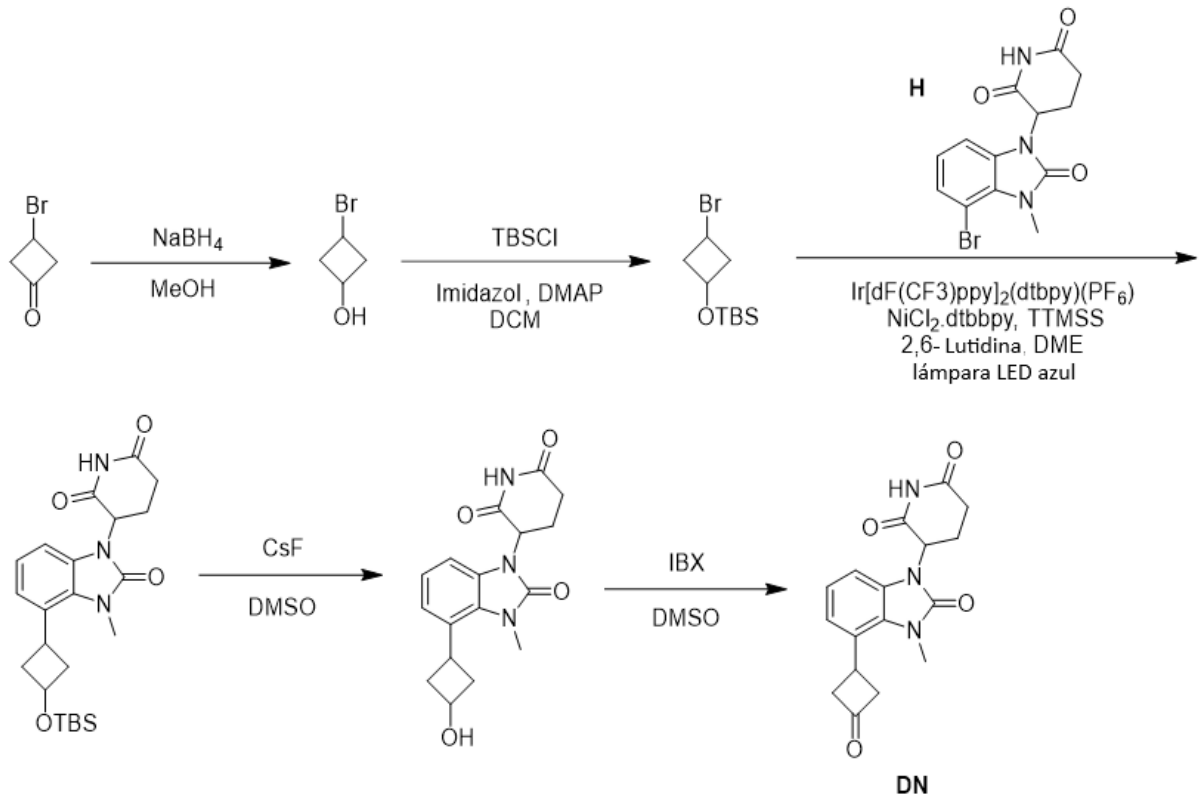
[00265] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperidin-1-carboxilato (182 mg, 559 µmol, Intermedio DL), 7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-5-il]-1*H*-indol-2-carboxamida (300 mg, 559 µmol, Intermedio AK), XPhos Pd G3 (47 mg, 55.9 µmol), y K_3PO_4 (356 mg, 1.68 mmol) en dioxano (3.0 mL) y H_2O (0.3 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 ~ acetato de etilo) para dar el compuesto del título (300 mg, 69 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 700.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida

[00266] A una solución de *terc*-butilo 4-[4[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2*H*-piridin-5-il]-1*H*-indol-4-il]-3-metoxi-fenil]piperidin-1-carboxilato (300 mg, 428 µmol) en DCM (3.0 mL) se añadió TFA (1.23 g, 10.7 mmol, 0.8 mL). La mezcla se agitó a 20 °C

durante 0.5 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg, 4TFA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 600.2 $(M+H)^+$.

3-(3-metil-2-oxo-4-(3-oxociclobutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio DN)



Paso 1 - 3-Bromociclobutano-1-ol

[00267] A una solución de 3-bromociclobutanona (2 g, 13.4 mmol, CAS# 23761-24-2) en MeOH (25 mL) se añadió $NaBH_4$ (1.27 g, 33.6 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de NH_4Cl saturado 20 mL a 0 °C, y después se diluyó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1.8 g) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.28 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.06 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 2H).

Paso 2 - (3-Bromociclobutoxi)(terc-butil)dimetilsilano

[00268] A una solución de 3-bromociclobutanol (1 g, 6.62 mmol) en DCM (12 mL) se añadió imidazol (902 mg, 13.2 mmol), DMAP (80.9 mg, 662 μmol) y TBSCl (1.50 g, 9.93 mmol, 1.22 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y

se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0) para dar el compuesto del título (1.43 g, 81 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (tt, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 0.85 (s, 8H), 0.03 - 0.02 (m, 6H).

Paso 3 - 3-(4-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00269] A un vial de 15 mL equipado con una barra de agitación se añadió 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (0.7 g, 2.07 mmol, Intermedio H), (3-bromociclobutoxi)-terc-butil-dimetil-silano (604 mg, 2.28 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (46.5 mg, 41.4 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (24.7 mg, 62.1 μmol), TTMSS (515 mg, 2.07 mmol), y 2,6-lutidina (2.00 g, 18.6 mmol, 2,17 mL) en DME (10 mL). El vial se selló y se colocó en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/EA=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (330 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 444.1 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 3-(4-(3-hidroxiciclobutil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

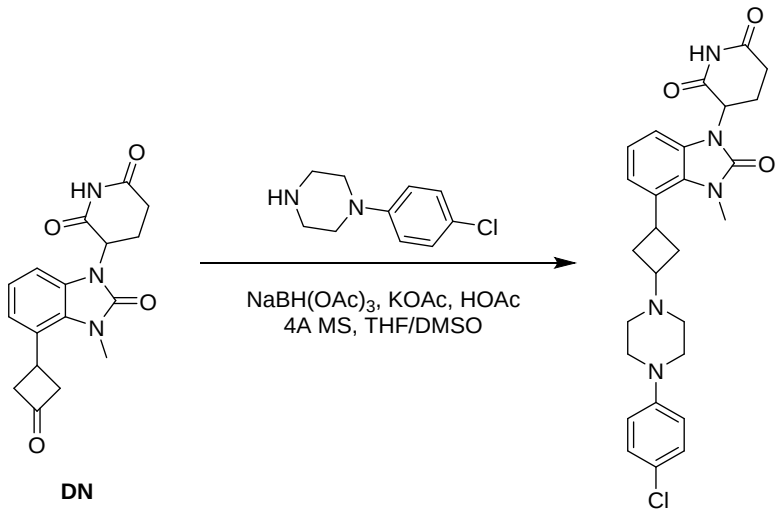
[00270] A una solución de 3-[4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiciclobutil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (330 mg, 744 μmol) en DMSO (4 mL) se añadió CsF (1.13 g, 7.44 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Una vez completada, se añadió FA (1 mL) a la mezcla de reacción y ésta se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (187 mg, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 330.1 $(M+H)^+$.

Paso 5 - 3-(3-metil-2-oxo-4-(3-oxociclobutil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00271] A una solución de 3-[4-(3-hidroxiciclobutil)-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (167 mg, 5076 μmol) en DMSO (1 mL) se añadió IBX (284 mg, 1.01 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (162 mg, 97 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 328.0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.09 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m,

1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

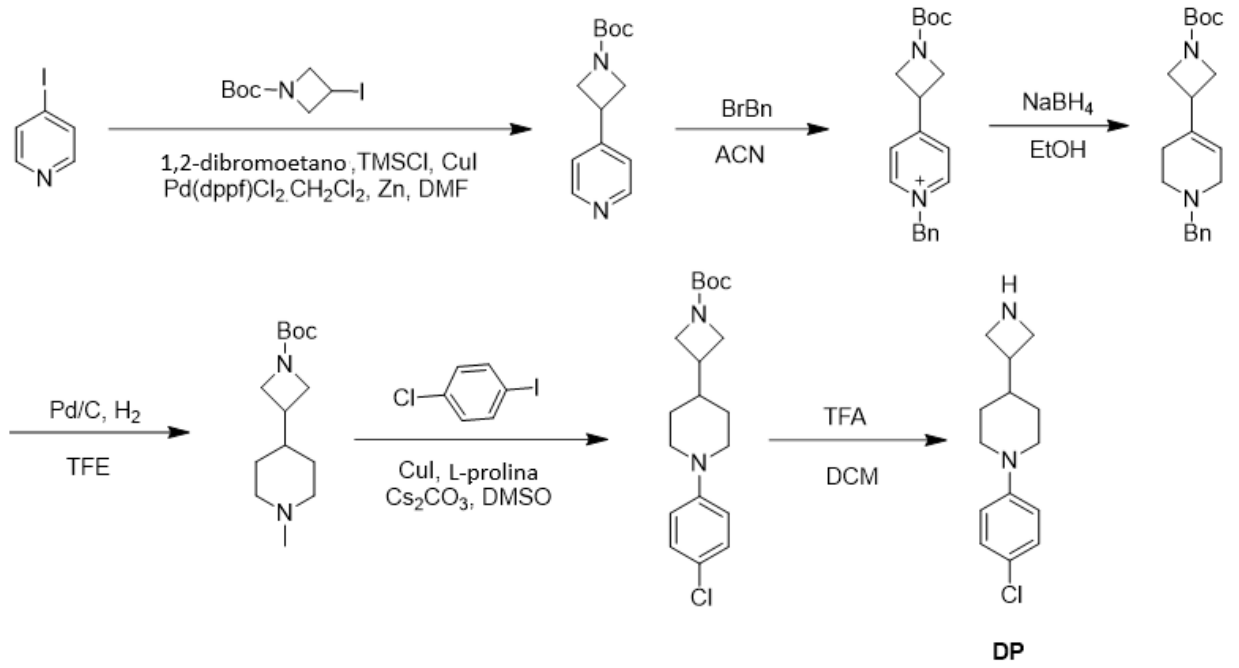
3-(4-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclobutil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio DO)



DN **DO**

[00272] A una solución de 3-[3-metil-2-oxo-4-(3-oxociclobutil)bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (162 mg, 495 μmol, Intermedio DN) y 1-(4-clorofenil)piperazina (195 mg, 990 μmol, CAS# 38212-33-8) en THF (2 mL) y DMSO (0.5 mL) se añadió KOAc (146 mg, 1.48 mmol) y HOAc (149 mg, 2.47 mmol) a 20 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas y, a continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (93.30 mg, 1.48 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, se añadió FA (2 mL) a la mezcla de reacción. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (150 mg, 55 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.10 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.92 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.08 - 1.95 (m, 3H).

4-(Azetidin-3-il)-1-(4-clorofenil)piperidina (Intermedio DP)



Paso 1 - Terc-butilo 3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxilato

[00273] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas con DMF anhidro (50 mL) y Zn (4.78 g, 73.1mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C. A continuación, se añadió una mezcla de 1,2-dibromometano (916 mg, 4.88 mmol) y TMSCl (529 mg, 4.88 mmol) a una tasa para mantener la temperatura por debajo de 65 °C durante 30 min. La suspensión resultante se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de terc-butilo 3-yodoazetidina-1-carboxilato (9.39 g, 33.1 mmol, CAS# 254454-54-1) en DMF (50 mL) gota a gota durante l0 minutos a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 65 °C y la suspensión lechosa se agitó durante 30 minutos mientras se enfriaba lentamente hasta 20 °C. Se cargó otro matraz de fondo redondo con $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (199 mg, 243μmol), CuI (139 mg, 731 μmol) y 4-yodopiridina (5 g, 24.3 mmol, CAS# 15854-87-2) en DMF (50 mL) bajo N_2. La mezcla resultante se desgasificó con purgas alternas de vacío/N_2. El reactivo de yoduro de cinc del compuesto preparado anteriormente en DMF se añadió en forma de suspensión. La mezcla se desgasificó con vacío/N_2 dos veces y después se calentó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La torta de filtración se enjuagó con solución de HCl 1N (100 mL). El producto en bruto se vertió en H_2O (200 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 mL×3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró *al vacío* para dar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente 0~45 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 120 mL/min) para dar el compuesto del título (5.0 g) como sólido naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.54 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 2H),

3.89 - 3.77 (m,3H), 1.40 (s, 9H).

Paso 2 - 1-Bencil-4-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)piridin-1-ium

[00274] A una solución de terc-butilo 3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxilato (5.3 g, 22.6 mmol) en ACN (20 mL) se añadió (bromometil)benceno (3.99 g, 23.3 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con PE (100mL × 3) a 25 °C durante 30 minutos para dar el compuesto del título (8 g, 86 % de rendimiento) como sólido naranja. LC-MS (ESI^+) *m/z* 326.2 $(M+H)^+$.

Paso 3 - Terc-butilo 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)azetidina-1-carboxilato

[00275] A una solución de 1-bencil-4-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)piridin-1-io (9.5 g, 29.1 mmol) en EtOH (90 mL) se añadió $NaBH_4$ (1.88 g, 49.6 mmol) a 0 ºC. Después, la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EA (150 mL × 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El líquido madre se concentró. A continuación, el residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar un compuesto del título (6.7 g, 67 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 329.3 $(M+H)^+$.

Paso 4 - Terc-butilo 3-(piperidin-4-il)azetidina-1-carboxilato

[00276] A una solución de terc-butilo 3-(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)azetidina-1-carboxilato(1.7 g, 5.18 mmol) en TFE (10 mL) se añadió Pd/C (1.5 g, 1.41 mmol, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la reacción se filtró con mucho cuidado a través de kieselguhr, luego el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1.3 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 241.3 $(M+H)^+$.

Paso 5 - Terc-butilo 3-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxilato

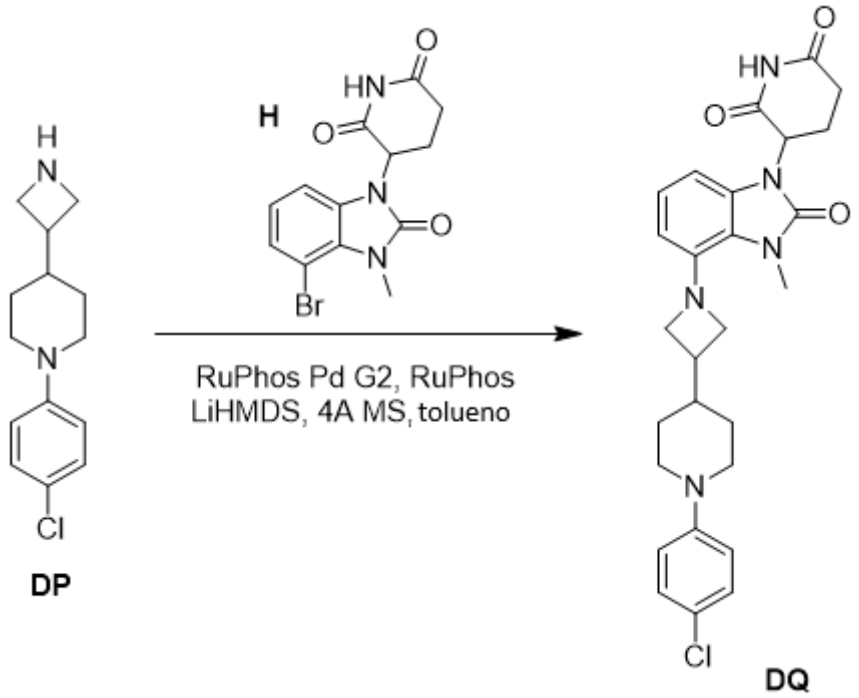
[00277] Una mezcla de terc-butilo 3-(4-piperidil)azetidina-1-carboxilato (1.15 g, 4.78 mmol), 1-cloro-4-yodo-benceno (1.37 g, 5.74 mmol, CAS# 637-87-6), t-BuONa (2.30 g, 23.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (438 mg, 478 μmol) y Xantphos (276 mg, 478 μmol) en tolueno (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (790 mg, 44 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 295.1 $(M+H)^+$.

Paso 6 - 4-(Azetidin-3-il)-1-(4-clorofenil)piperidina

[00278] A una solución de terc-butilo 3-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)azetidina-1-carboxilato (790

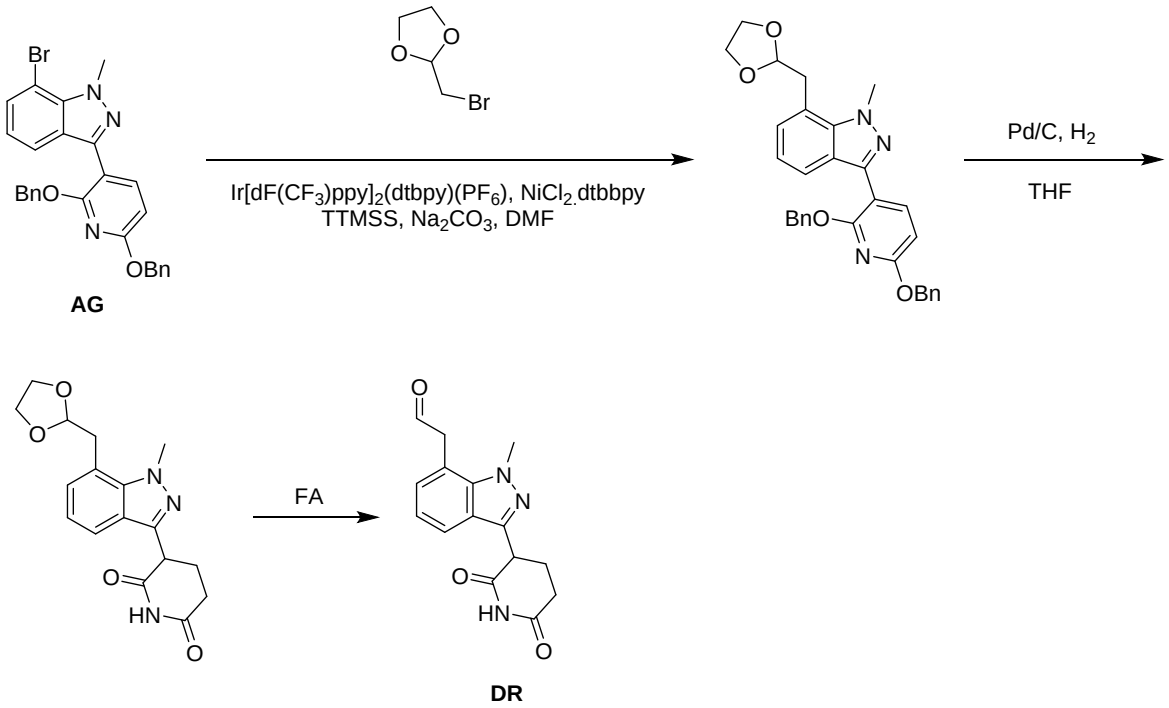
mg, 2.25 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción hasta pH = 7, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título (430 mg, 76 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 251.0 $(M+H)^+$.

3-(4-(3-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)azetidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio DQ)



[00279] Una mezcla de 4-(azetidin-3-il)-1-(4-clorofenil)piperidina (180 mg, 717 μmol, intermedio DP), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (242 mg, 717 μmol, intermedio H), Cs_2CO_3 (701 mg, 2.15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (65.7 mg, 71.7 μmol) y RuPhos (66.9 mg, 143 μmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50) mL y se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título (80 mg, 15 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.2 $(M+H)^+$.

N-formil-2-(1-metil-7-(2-oxoetil)-1H-indazol-3-il)propenamida (Intermedio DR)



Paso 1 - 7-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol

[00280] A una solución de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.5 g, 3.00 mmol, Intermedio AG) y 2-(bromometil)-1,3-dioxolano (601 mg, 3.60 mmol, CAS# 4360-63-8) en DME (20 mL) se añadió bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+);4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (67.3 mg, 59.9 μmol), dicloroniquel 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (35.8 mg, 89.9 μmol), bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (745 mg, 3,00 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (2,89 g, 27,0 mmol). El vial se selló y se colocó en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (a 3 cm de distancia), con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1 g, 64 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(7-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

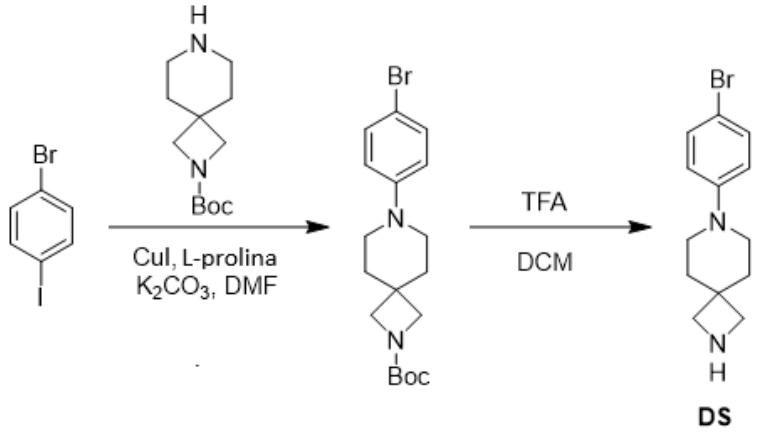
[00281] A una solución de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1-metil-indazol (750 mg, 1.48 mmol) en THF (30 mL) se añadió Pd/C (750 mg, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (40 Psi) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de celita con mucho cuidado y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (0.3 g, 57 % de rendimiento) como

sólido blanco. LC-MS (ESI+) *m/z* 329.9 $(M+H)^+$.

Paso 3 - N-formil-2-(1-metil-7-(2-oxoetil)-1H-indazol-3-il)propanamida

[00282] Una solución de 3-[7-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1-metil-indazol-3-il]piperidina-2,6-diona (280 mg, 850 μmol) en HCO_2H (4 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (240 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 286.0 $(M+H)^+$.

7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (Intermedio DS)



Paso 1 - Terc-butilo 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato

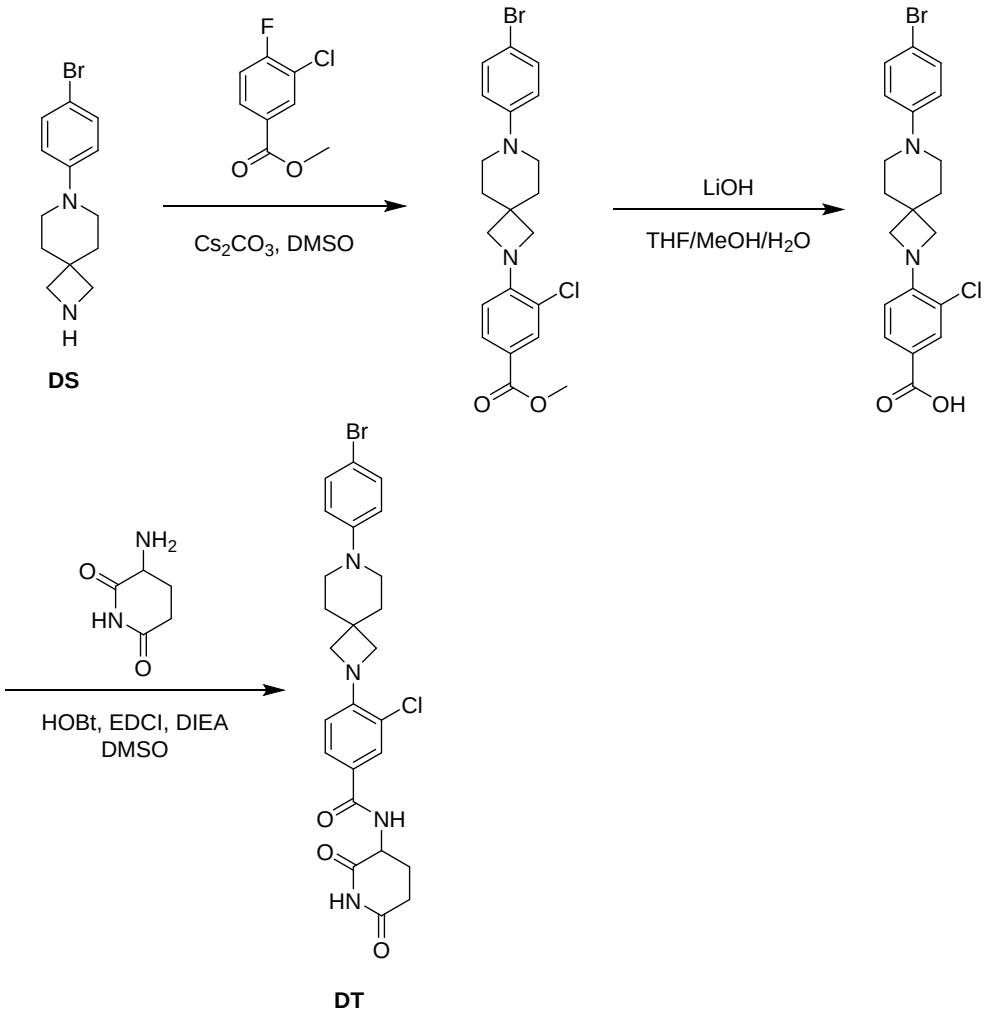
[00283] Se preparó una mezcla de terc-butilo 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (2.00 g, 8.84 mmol, CAS# 236406-55-6), 1-bromo-4-yodo-benceno (3.75 g, 13.3 mmol, CAS# 589-87-7), CuI (337 mg, 1.77 mmol), ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico (407 mg, 3.53 mmol) y K_2CO_3 (2.44 g, 17.7 mmol) en DMF (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 ~ 10/1) para dar el compuesto del título (1.50 g, 39 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 381.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

[00284] A una solución de terc-butilo 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (0.5 g, 1.31 mmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (1.54 g, 13.46 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que dio el compuesto del título (370 mg) en forma de aceite rojo. LC-MS (ESI+) *m/z* 281.1 $(M+H)^+$.

4-(7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-cloro-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida

(Intermedio DT)



Paso 1 - 4-(7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-clorobenzoato de metilo

[00285] A una solución de 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (810 mg, 2.88 mmol, Intermedio DS), 3-cloro-4-fluoro-benzoato de metilo (815 mg, 4.32 mmol, CAS# 234082-35-0) en DMSO (15 mL) se añadió Cs2CO3 (4.69 g, 14.4 mmol), después la mezcla se agitó a 100 ºC durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró para dar una solución, que se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (550 mg, 37 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 449.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido 4-(7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-clorobenzoico

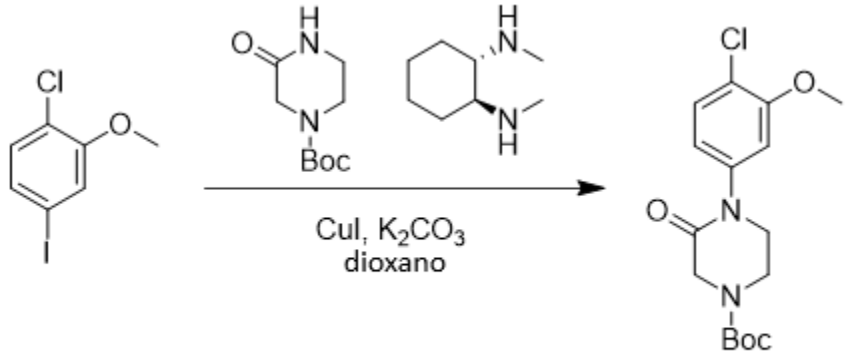
[00286] A una solución de 4-[7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-3-cloro-benzoato de metilo (550 mg, 1.22 mmol) en H_2O (3 mL), MeOH (3 mL) y THF (3 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (257 mg, 6.11 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se apagó con HCl 2M (5mL) a 25 °C hasta que el pH=5-6. A continuación se concentró a presión reducida para dar un

residuo que dio el compuesto del título (900 mg) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* = 435.0$(M+H)^+$.

Paso 3 - 4-(7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-3-cloro-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzamida

[00287] A una solución de ácido 4-[7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-3-cloro-benzoico (0.7 g, 1.61 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió EDCI (770 mg, 4.02 mmol), HOBt (326 mg, 2.41 mmol), DIEA (623 mg, 4.82 mmol) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (206 mg, 1.61 mmol, CAS# 2353-44-8). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (450 mg, 40 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 544.9 $(M+H)^+$.

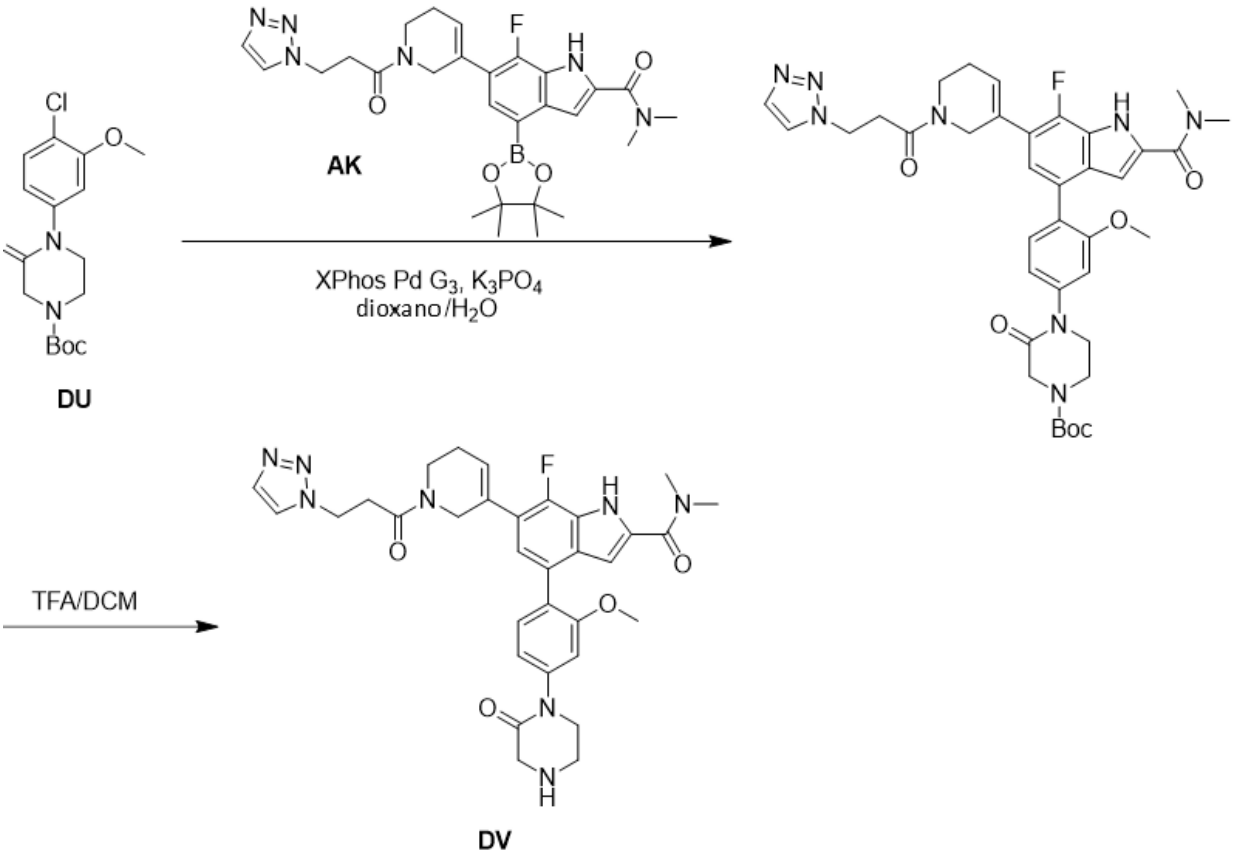
Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (Intermedio DU)



DU

[00288] Una mezcla de 1-cloro-4-yodo-2-metoxibenceno (1.00 g, 3.72 mmol, CAS# 161949-50-4), terc-butilo 3-oxopiperazina-1-carboxilato (746 mg, 3.72 mmol, CAS#76003-29-7), K_2CO_3 (1.03 g, 7.45 mmol), CuI (35.5 mg, 186 μmol) y (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (53 mg, 372 μmol) en dioxano (10.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 18 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente 0~40 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 100 mL/min) para dar el compuesto del título (1.20 g, 94 % de rendimiento,) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 363.0 $(M+Na)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).$_3$) δ ppm 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (a d, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2 -metoxi-4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio DV)



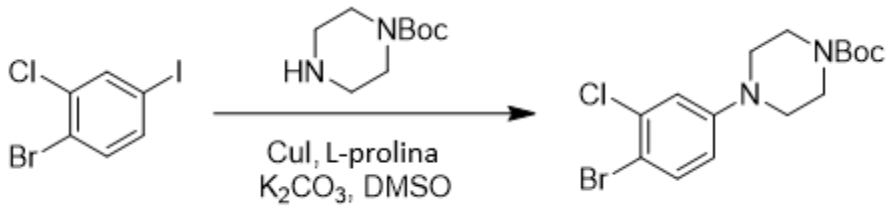
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato

[00289] Una mezcla de *terc*-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato (127 mg, 373 µmol, intermedio DU), 6-(1-(3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (0.20 g, 373 µmol, Intermedio AK), XPhos Pd G3 (31.6 mg, 37.3 µmol) y K_3PO_4 (237 mg, 1.12 mmol) en dioxano (2.0 mL) y H_2O (0.4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 1.5 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice Sepa Flash® de 120 g, eluyente de gradiente 0~9 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 100 mL/min) para dar el compuesto del título (211 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 715.0 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 6.0, 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.80 (c, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 8H), 3.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.15 (m, 6H), 3.06 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00290] A una solución de *terc*-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il)-3-metoxifenil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato (211 mg, 251 μmol) en DCM (2.00 mL) se añadió TFA (522 mg, 4.58 mmol, 340 μl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (351 mg, TFA) como goma marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 615.1 $(M+H)^+$.

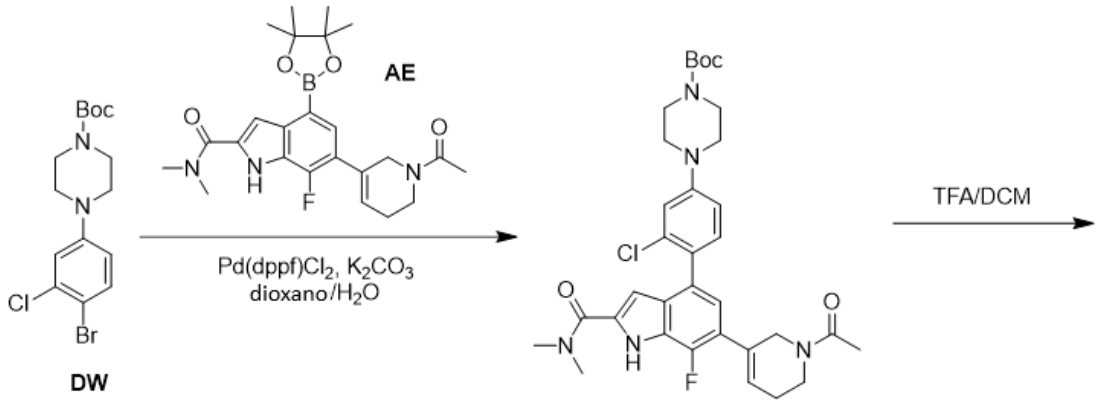
Terc-butilo 4-(4-bromo-3-clorofenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio DW)

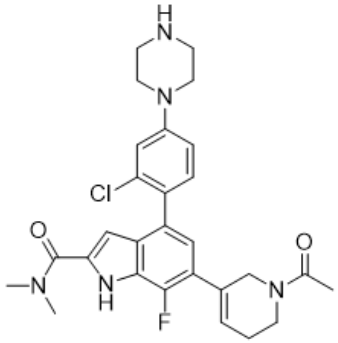


DW

[00291] Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-benceno (5 g, 15.7 mmol, CAS# 535934-25-9), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (5.87 g, 31.5 mmol, CAS# 57260-71-6), CuI (600 mg, 3.15 mmol), K_2CO_3 (6.53 g, 47.3 mmol) y L-prolina (363 mg, 3.15 mmol) en DMSO (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 7/1) para dar el compuesto del título (2.7 g, 46 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 321.0 $(M-55)^+$.

6-(1-Acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio DX)





DX

Paso 1 - Terc-butil 4-[4-[6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-cloro-fenil]piperazina-1-carboxilato

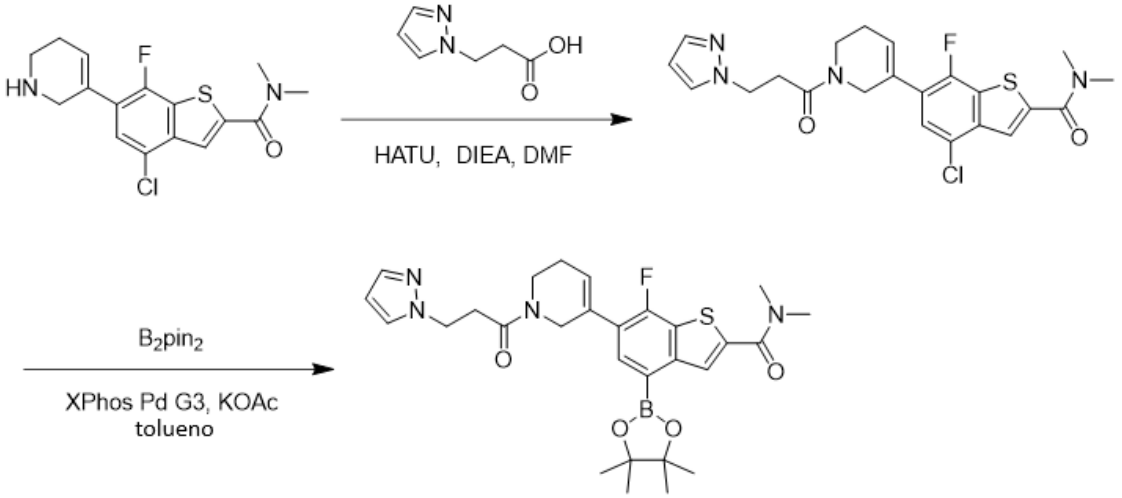
[00292] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-3-cloro-fenil)piperazina-1-carboxilato (450 mg, 1.20 mmol, Intermedio DW), 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-*N*,*N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (545 mg, 1.20 mmol, Intermedio AE), $Pd(dppf)Cl_2$ (87.0 mg, 119 μmol) y K_2CO_3 (496 mg, 3.59 mmol) en dioxano (5.0 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 ~ 1/1) para dar el compuesto del título (470 mg, 56 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 624.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-(2-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00293] A una solución de *terc*-butilo 4-[4-[6-(1-acetil-3,6-dihidro-2*H*-piridin-5-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1*H*-indol-4-il]-3-cloro-fenil]piperazin-1-carboxilato (480 mg, 769 μmol) en DCM (5.0 mL) se añadió TFA (1.84 g, 16.1 mmol, 1.2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C

durante 0.5 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida usando un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título (1 g, 7TFA) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 524.1 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Intermedio DY)



DY

Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida

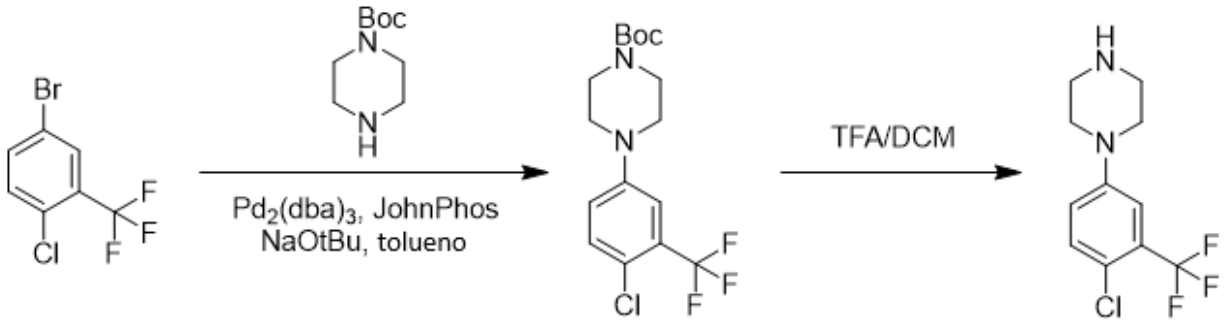
[00294] A una solución de ácido 3-pirazol-1-ilpropanoico (695 mg, 4.96 mmol, CAS# 89532-73-0) en DMF (28 mL) se añadió DIEA (3.20 g, 24.8 mmol, 4.32 mL) y HATU (3.53 g, 9.30 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 0.1 horas. A continuación, se añadió 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)benzotiofeno-2-carboxamida (2.10 g, 6.20 mmol, sintetizada mediante los Pasos 1-6 del Intermedio BY) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.9 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (880 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 461.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

[00295] Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]benzotiofeno-2-carboxamida (700 mg, 1.52 mmol), KOAc (447 mg, 4.56 mmol), XPhos Pd G3 (129 mg, 152 μmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (771 mg, 3.04 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla

se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (60 mL) y se extrajo con EA (30 mL×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL×2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 553.3 $(M+H)^+$.

1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazina (Intermedio DZ)



DZ

Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato

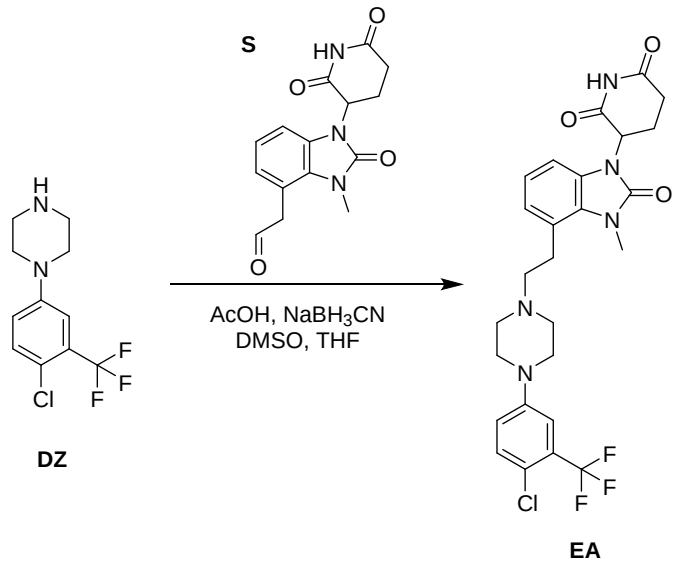
[00296] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (2 g, 7.71 mmol, 1.15 mL), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (2.15 g, 11.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (706 mg, 770 μmol), JohnPhos (230 mg, 770 μmo) y NaOBu-t (2 M, 11.56 mL) en tolueno anhidro (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. A continuación, la reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.8 g, 58 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 308.9 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazina

[00297] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato (1.5 g, 4.11 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (3 mL, 40.4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % $NH_3•H_2O$) para dar el compuesto del título (600 mg, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 264.9 $(M+H)^+$.

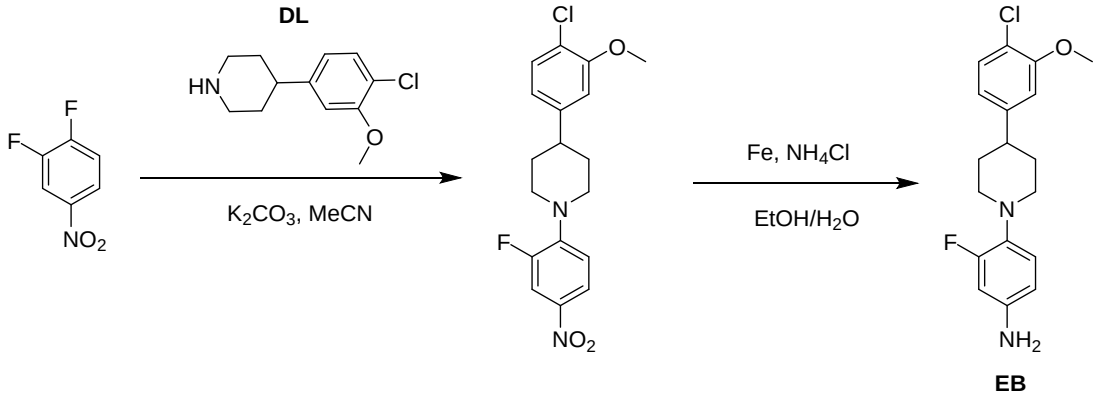
3-(4-(2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio EA)



[00298] A una solución de 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperazina (200 mg, 756 μmol, Intermedio DZ) y 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acetaldehído (228 mg, 756 μmol, Intermedio S) en DMSO (2 mL) y THF (2 mL) se añadió AcOH (90.8 mg, 1.51 mmol) y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (480 mg, 2.27 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg, 19 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 550.1 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-fluoroanilina (Intermedio EB)



Paso 1 - 4-(4-cloro-3-metoxifenil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina

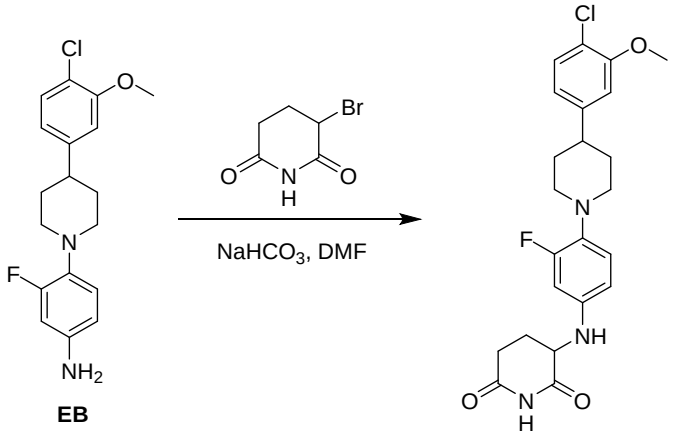
[00299] A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (1.00 g, 6.29 mmol, CAS# 369-34-6) y 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperidina (2.14 g, 8.17 mmol, Intermedio DL) en MeCN (20 mL) se añadió K_2CO_3 (2.17 g, 15.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua

(10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (1.3 g, 52 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 364.7 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-fluoroanilina

[00300] A una solución de 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidina (0.50 g, 1.37 mmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió Fe (383 mg, 6.85 mmol) y NH_4Cl (587 mg, 11.0 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se extrajo con DCM 30 mL (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0.35 g, 69 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 334.7 $(M+H)^+$.

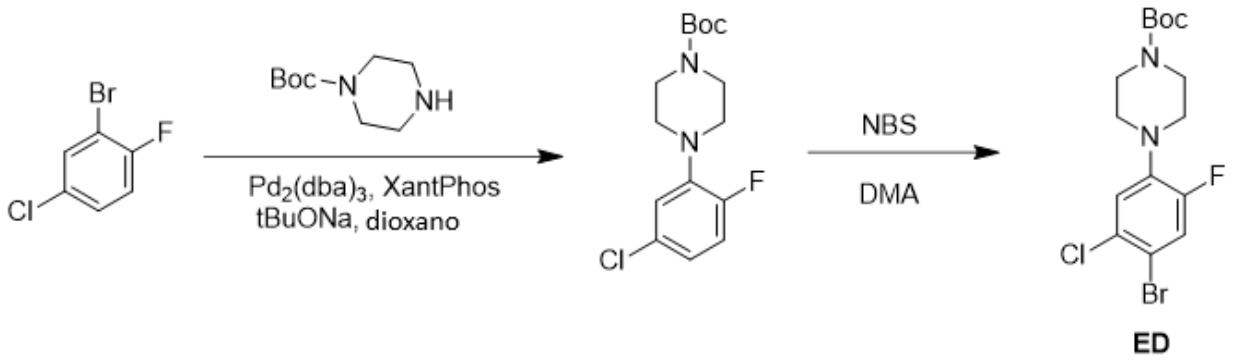
3-((4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio EC)



EB **EC**

[00301] A una solución de 4-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-piperidil]-3-fluoro-anilina (300 mg, 896 µmol, Intermedio EB) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (516 mg, 2.69 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (376 mg, 4.48 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (2 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.8g/l de condición de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (200 mg, 48 % de rendimiento) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.8 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio ED)



ED

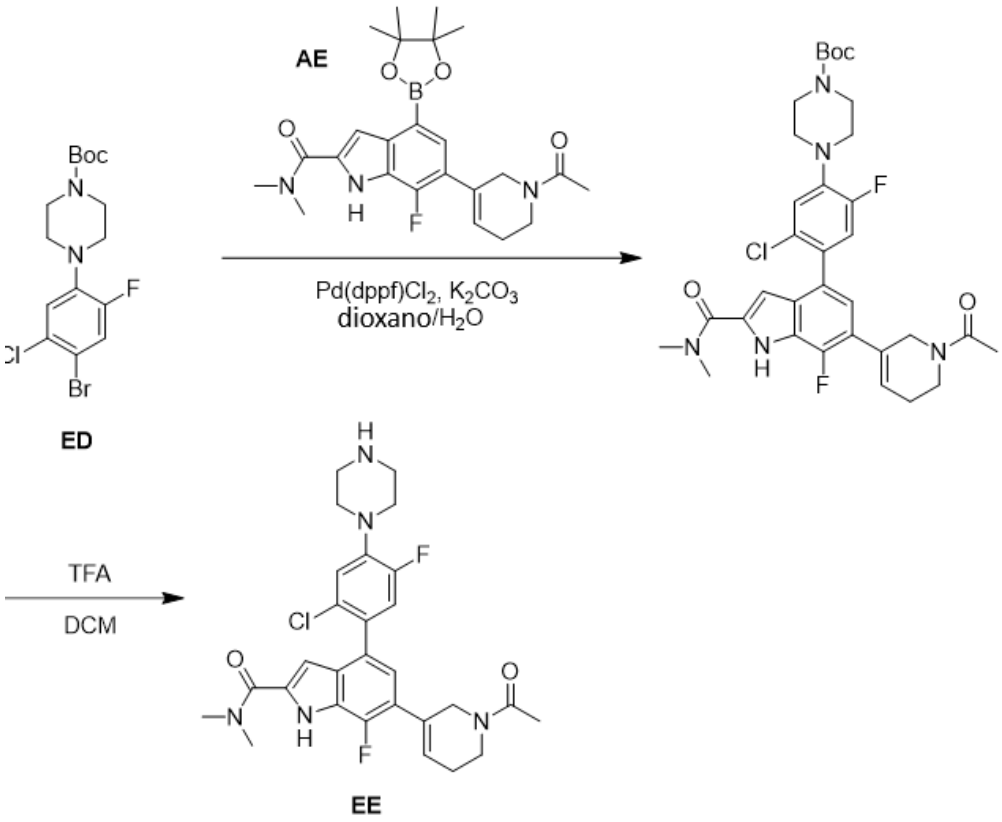
Paso 1 - Terc-butilo 4-(5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00302] Una mezcla de terc-butilo piperazina-1-carboxilato (4.9 g, 26.3 mmol, CAS# 57260-71-6), 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (5.00 g, 23.9 mmol, CAS# 1996-30-1), $Pd_2(dba)_3$ (109 mg, 119μmol), Xantphos (152 mg, 263 μmol) y tBuONa (688 mg, 7.16 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (5.2 g,) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 215.1 $(M-99)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00303] A una solución de terc-butilo 4-(5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina-1-carboxilato (2.50 g, 7.94 mmol) en DMA (20 mL) se añadió NBS (1.27 g, 7.15 mmol). La mezcla se agitó a -10 °C durante 5 min. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (3 mL). El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.2 g, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 392.9$(M+H)^+$.

6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio EE)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

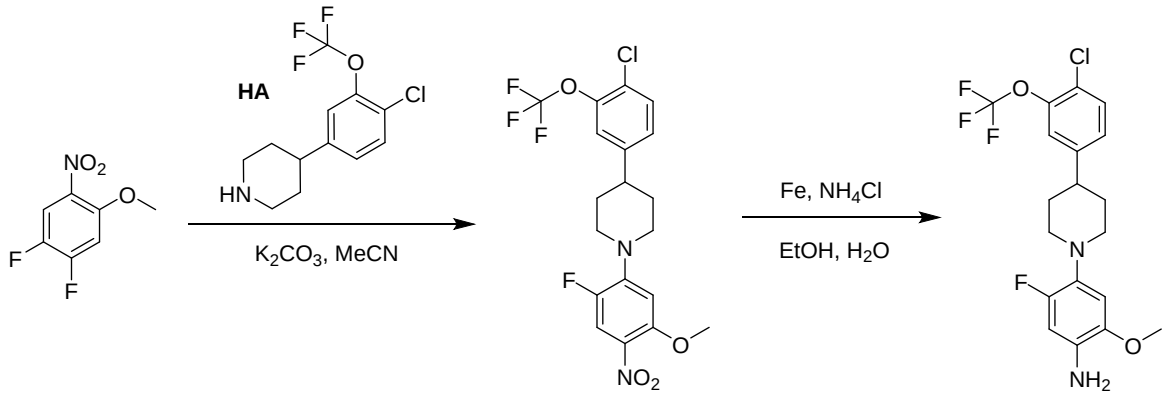
[00304] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.27 mmol, Intermedio ED), 6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (578 mg, 1.27 mmol, Intermedio AE), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (104 mg, 127 μmol) y K_2CO_3 (527 mg, 3.81 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (733 mg, 82 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 587.0 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00305] A una solución de terc-butilo 4-[4-[6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-5-cloro-2-fluoro-fenil]piperazin-1-carboxilato (733 mg, 1.14 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (2.30 g, 20.2 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, se sopló N_2 sobre la mezcla de reacción para eliminar el disolvente y

dar el compuesto del título (600 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 542.1 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio EF)



EF

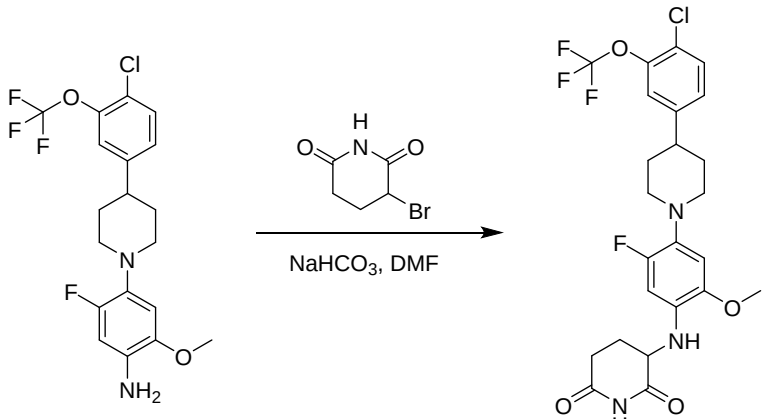
Paso 1 - 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

[00306] A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (800 mg, 4.2 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AQ) en MeCN (40 mL) se añadió K_2CO_3 (2.9 g, 21.1 mmol) y 4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]piperidina (1.6 g, 5 mmol, HCl, Intermedio HA). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, el residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.9 g, 97 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 449.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00307] A una solución de 4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperidina (1.9 g, 4.2 mmol) en EtOH (10 mL) y H_2O (10 mL) se añadió Fe (1.1 g, 21.1 mmol) y NH_4Cl (1.8 g, 33.8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, las capas orgánicas combinadas se lavaron con EA (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.74 g) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$.

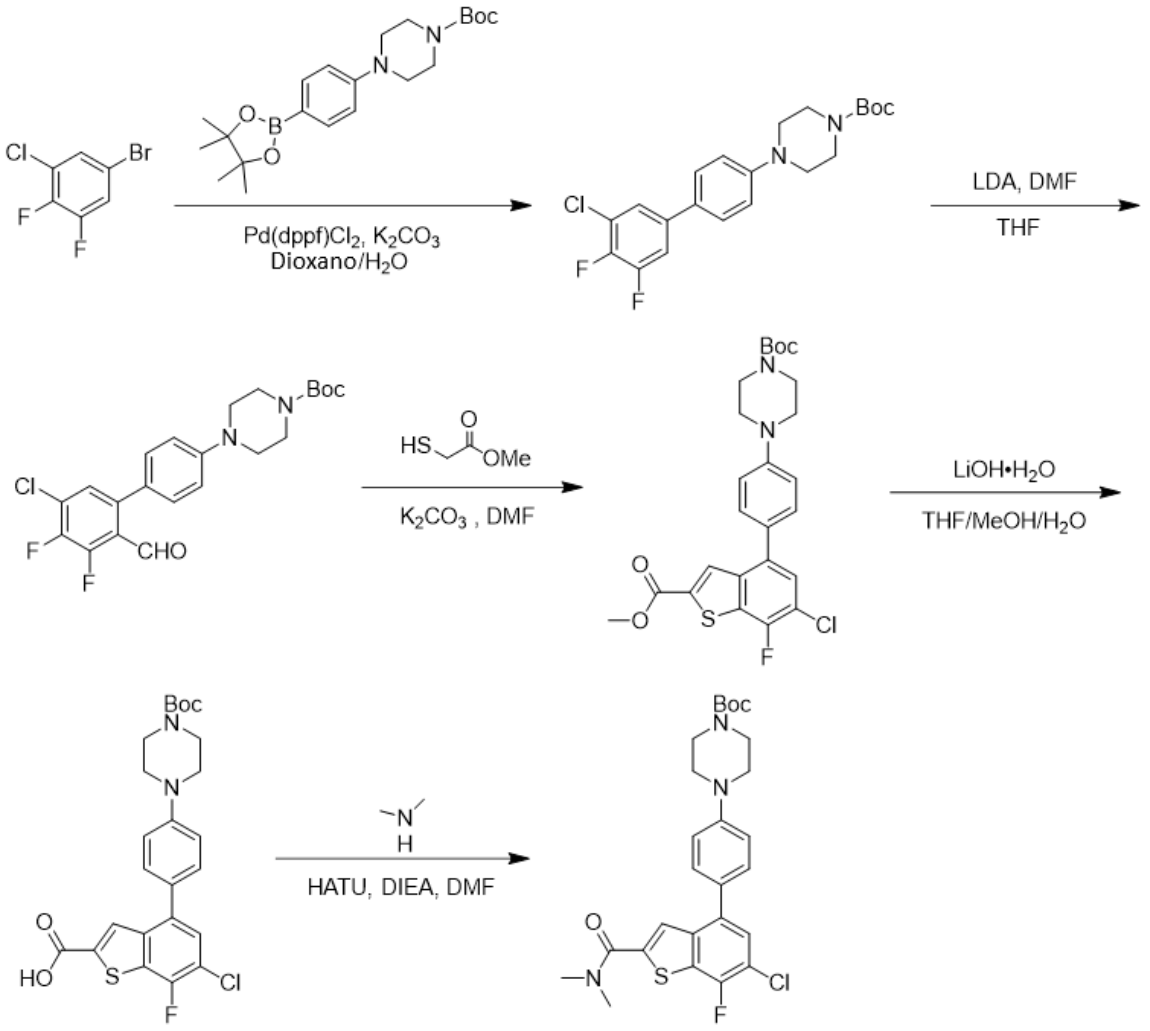
3-((4-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio EG)



EF **EG**

[00308] A una solución de 4-[4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (1.7 g, 4.1 mmol, Intermedio EF) en DMF (20 mL) se añadió $NaHCO_3$ (698 mg, 8.3 mmol, 323.3 µl) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (1.60 g, 8.31 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (950 mg, 39 % de rendimiento, FA) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 529.9 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(4-(6-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio EH)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-carboxilato

[00309] Una mezcla de 5-bromo-1-cloro-2,3-difluoro-benceno (12.0 g, 52.8 mmol, CAS# 1060813-07-1), terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato (20.5 g, 52.8 mmol, CAS# 470478-90-1), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (4.31 g, 5.28 mmol) y K_2CO_3 (21.9 g, 158 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0~10/1) para dar el compuesto del título (20 g, 86 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 409.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(5'-cloro-3',4'-difluoro-2'-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-carboxilato

[00310] Se desgasificó una mezcla de terc-butilo 4-[4-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)fenil]piperazina-1-carboxilato (7.00 g, 17.1 mmol) en THF (50 mL) y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadió LDA (2 M, 10.3 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. A continuación, se añadió DMF (2.50 g, 2.63 mL) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 3), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (7.1 g, 87 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 437.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-(6-cloro-7-fluoro-2-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00311] A una solución de terc-butilo 4-[4-(5-cloro-3,4-difluoro-2-formil-fenil)fenil]piperazina-1-carboxilato (6.00 g, 13.7 mmol) en DMF (130 mL) se añadió 2-sulfanilacetato de metilo (1.75 g, 16.5 mmol, CAS# 2365-48-2) y K_2CO_3 (3.80 g, 27.5 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se filtró para dar la torta de filtración como el compuesto del título (7.5 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 505.0 $(M+H)^+$.

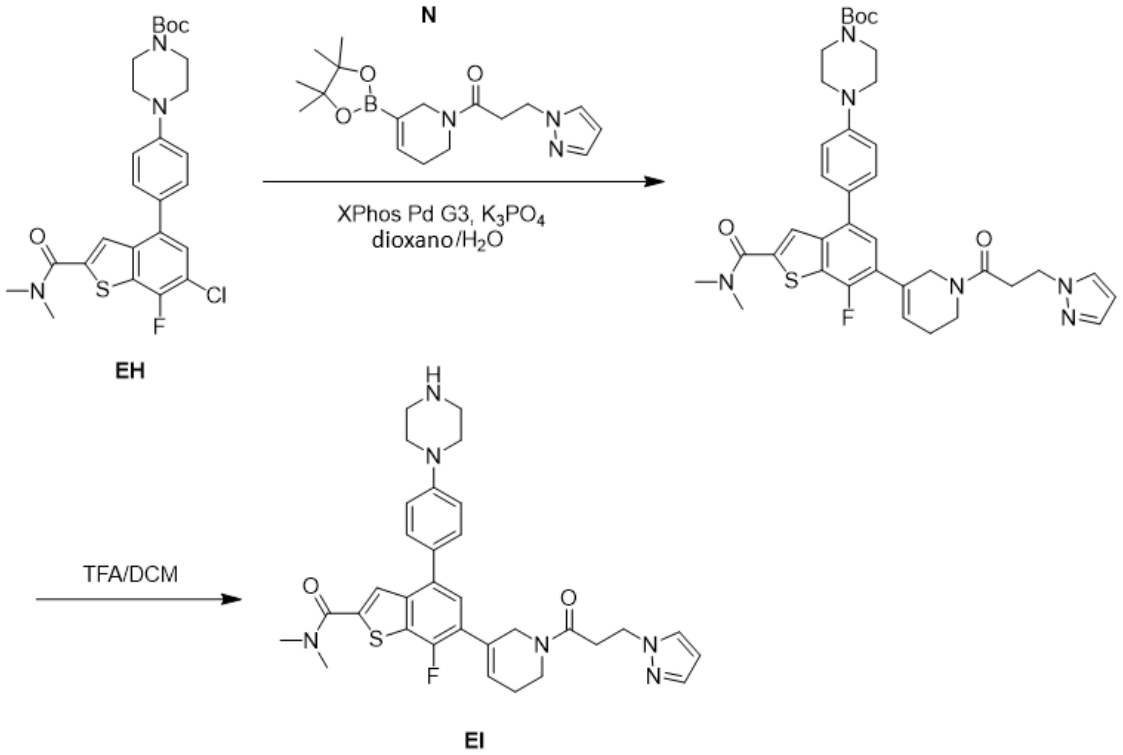
Paso 4 - Ácido 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00312] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-cloro-7-fluoro-2-(metoxicarbonil)benzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (1 g, 1.98 mmol) en THF (20 mL), MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (207 mg, 4.95 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (900 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 491.0 $(M+H)^+$.

Paso 5 - Terc-butilo 4-(4-(6-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00313] A una solución de ácido 4-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)-6-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1 g, 2.04 mmol) en DMF (10 mL) se añadió HATU (1.16 g, 3.06 mmol), DIEA (1.32 g, 10.1 mmol, 1.77 mL) y N-metilmetanamina (137 mg, 1.69 mmol, 154 µl, HCl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se trituró con H_2O (100 mL) durante 15 min, después se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 462.0 $(M-55)^+$.

6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (Intermedio EI)



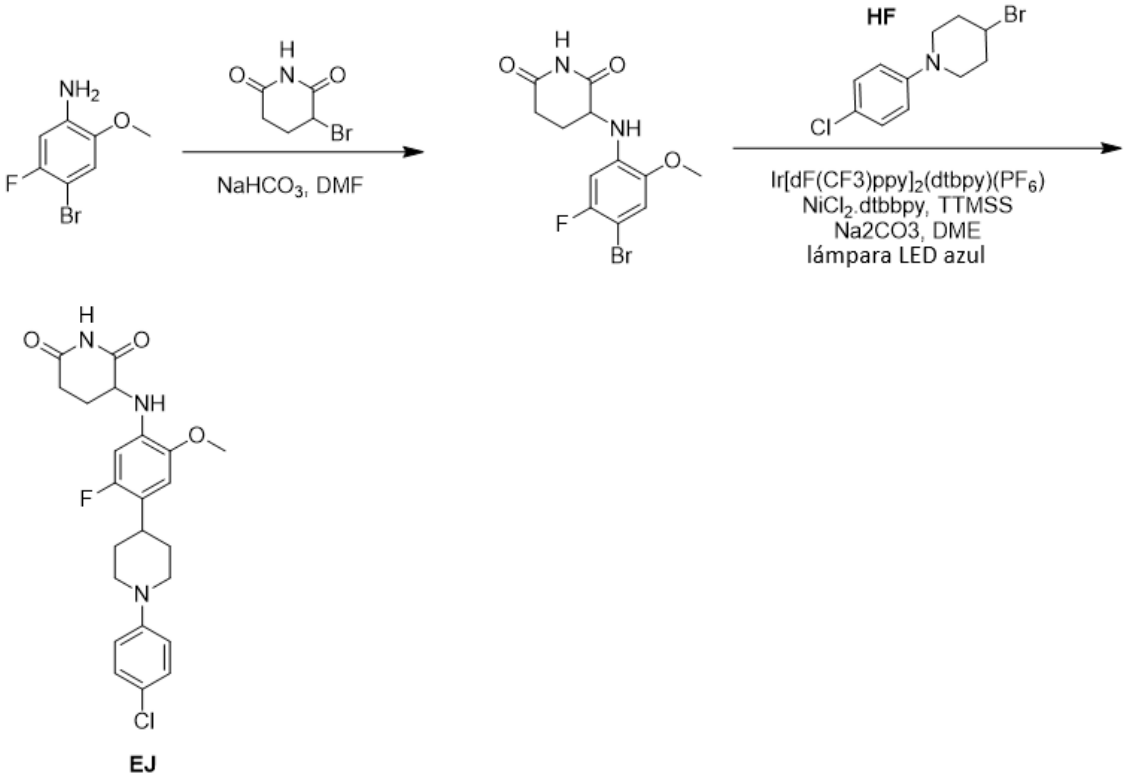
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00314] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-cloro-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazina-1-carboxilato (450 mg, 868 μmol, Intermedio EH) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se añadió 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (261 mg, 789 μmol, Intermedio N), K_3PO_4 (502 mg, 2.37 mmol) y XPhos Pd G3 (66.8 mg, 78.9 μmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (500 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 687.2. $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida

[00315] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluorobenzo[b]tiofen-4-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 727 μmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1.54 g, 13.4 mmol, 1 mL). L reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (250 mg) como una goma marrón. LC-MS (ESI+) m/z 587.2 $(M+H)^+$.

3-((4-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio EJ)



EJ

Paso 1 - 3-((4-Bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

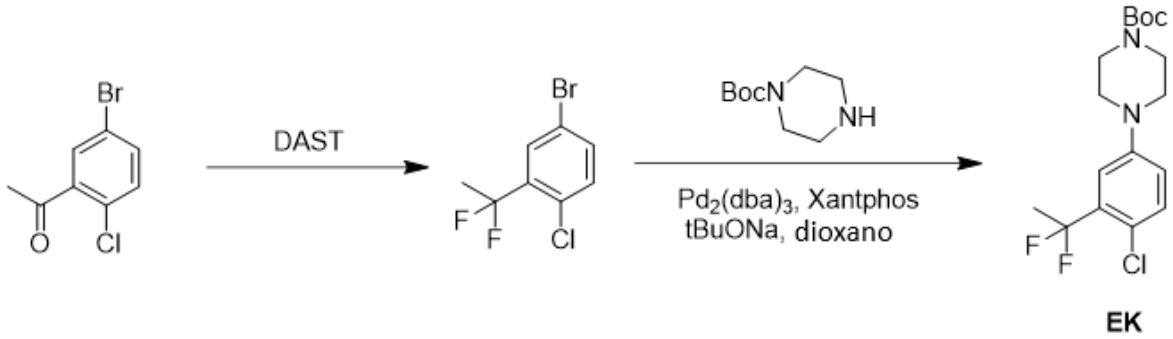
[00316] A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxianilina (10 g, 50 mmol, CAS# 330794-03-1) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (21.8 g, 113 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (150 mL) se añadió $NaHCO_3$ (9.54 g, 113 mmol, 4.42 mL). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se apagó añadiendo H_2O (20 mL), y después se diluyó con EA (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (2.4 g, 16 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 330.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-((4-(1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00317] A una solución de 3-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxi-anilino)piperidina-2,6-diona (820 mg, 2.48 mmol), 4-bromo-1-(4-clorofenil)piperidina (680 mg, 2.48 mmol, Intermedio HF) en DME (8 mL) se añadió bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (677 mg, 2.72 mmol, 840 µl), dicloroniquel 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (29.6 mg, 74.3 µmol), hexafluorofosfato de bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (55.6 mg, 49.5 µmol) y Na_2CO_3 (411 mg, 4.95 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL), se diluyó con EA (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 2). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1% NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (100 mg, 9 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.9 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-[4-cloro-3-(1,1-difluoroetil)fenil]piperazina-1-carboxilato (Intermedio EK)



EK

Paso 1 - 4-Bromo-1-cloro-2-(1,1-difluoroetil)benceno

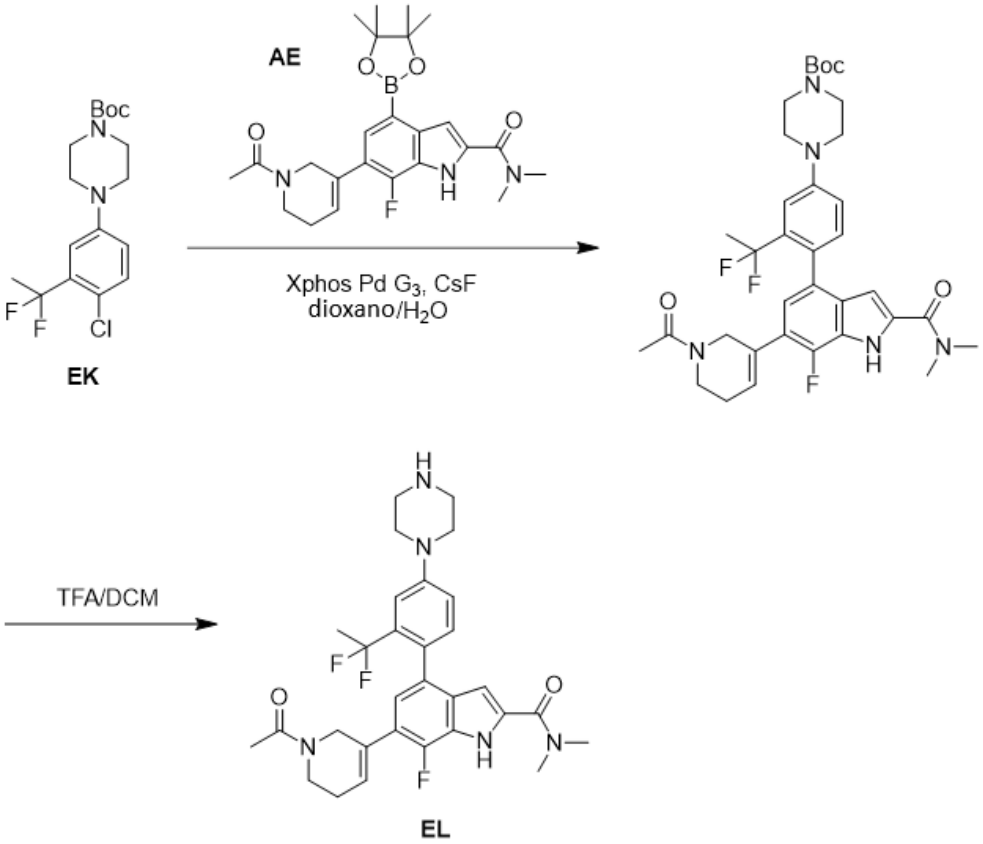
[00318] Una mezcla de 1-(5-bromo-2-cloro-fenil)etanona (5 g, 21.4 mmol, CAS# 105884-19-3) y DAST (61.0 g, 378 mmol, 50.0 mL), se desgasificó y purgó con N_2 tres veces a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (600 × 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 20/1) para dar el compuesto del título (3.2 g, 59 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 1.98 (t, *J* = 18.0 Hz, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H).

Paso 2 - Terc-butilo 4-[4-cloro-3-(1,1-difluoroetil)fenil]piperazina-1-carboxilato

[00319] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-(1,1-difluoroetil)benceno (2 g, 7.83 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (1.60 g, 8.61 mmol, CAS# 57260-71-6),$Pd_2(dba)_3$ (358 mg, 391 μmol), Xantphos (498 mg, 861 μmol) y tBuONa (2.26 g, 23.5 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con cloruro amónico saturado en agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (2×400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10 /1) para dar el compuesto del título (2.75 g, 83 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 305.1 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 1.49 (s, 9 H) 2.03 (t, *J* = 18.4 Hz, 3 H)

3.10 - 3.19 (m, 4 H) 3.54 - 3.62 (m, 4 H) 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H)

6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-[2-(1,1-difluoroetil)-4-piperazin-1-il-fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio EL)



Paso 1 - Terc-butilo 4-[4-[6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(1,1-difluoroetil)fenil]piperazin-1-carboxilato

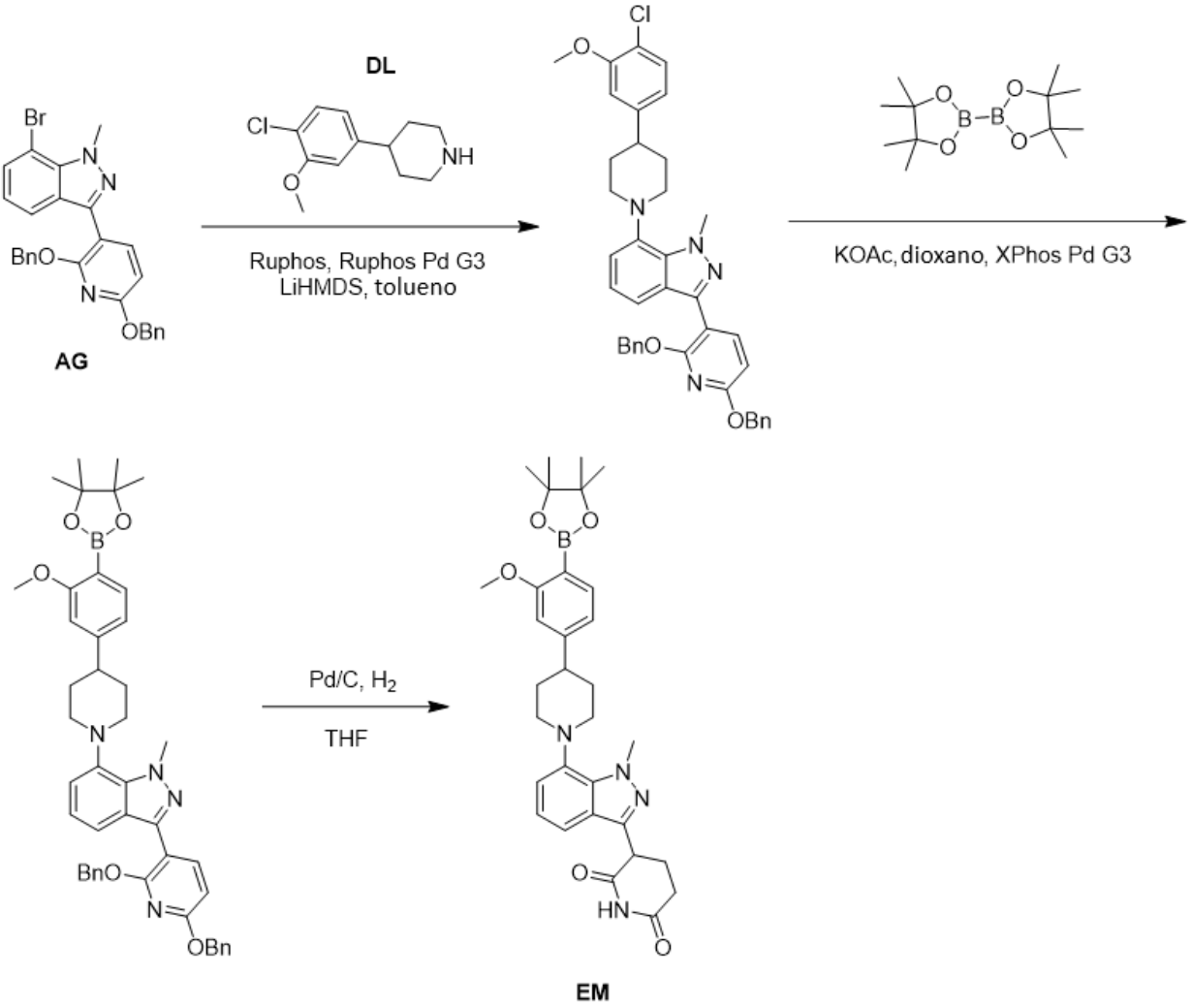
[00320] A una solución de terc-butilo 4-[4-cloro-3-(1,1-difluoroetil)fenil]piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.18 mmol, Intermedio EK) y 6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (536 mg, 1.18 mmol, Intermedio AE) en dioxano (5 mL) y agua (1.25 mL) se añadieron XPhos Pd G_3 (99.7 mg, 118 μmol) y CsF (537 mg, 3.53 mmol, 130 μl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 × 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (700 mg, 82 % de rendimiento) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 1.48 - 1.55 (m, 9 H) 1.58 (s, 1 H)

1.64 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.30 - 2.46 (m, 2 H) 3.08 - 3.39 (m, 10 H) 3.56 - 3.69 (m, 5 H) 3.77 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1 H) 4.26 - 4.43 (m, 1 H) 4.48 (s a, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 6.15 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1 H) 6.44 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 6.88 (a d, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 1 H) 7.19 (a dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1 H) 9.44 - 9.62 (m, 1 H).

Paso 2 - 6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-[2-(1,1-difluoroetil)-4-piperazin-1-il-fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00321] A una solución de terc-butilo 4-[4-[6-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il]-3-(1,1-difluoroetil)fenil]piperazin-1-carboxilato (600 mg, 918 µmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol, 2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (600 mg) en forma de aceite marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 554.5 $(M+H)^+$.

3-(7-(4-(3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio EM)



Paso 1 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol

[00322] Una mezcla de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.50 g, 3.00 mmol, intermedio AG), 4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)piperidina (812 mg, 3.60 mmol, intermedio DL) y LiHMDS (1 M, 15.0 mL) en tolueno (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos en atmósfera de N_2. Después se añadieron RuPhos (140 mg, 300 μmol) y RuPhos Pd G3 (251 mg, 300 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, y después se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.3 g, 59 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 645.4 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 4H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.65 (dt, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H).

Paso 2 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol

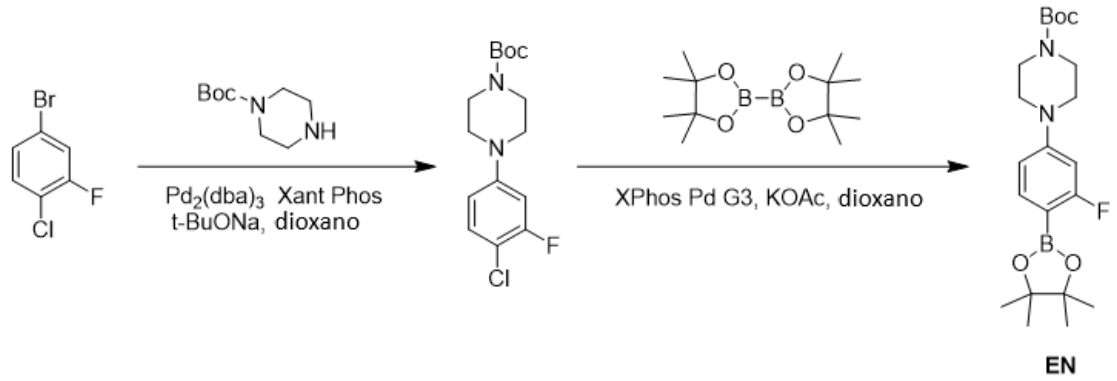
[00323] Una mezcla de 7-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-piperidil]-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.30 g, 1.69 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.15 g, 8.46 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (143 mg, 169 μmol) y KOAc (498 mg, 5.08 mmol) en dioxano (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (1.00 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 737.4 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-(7-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

[00324] A una solución de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-7-[4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]-1-metil-indazol (1.00 g, 1.36 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (1.44 g, 1.36 mmol, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (40 Psi) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (450 mg)

en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 559.1 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio EN)



EN

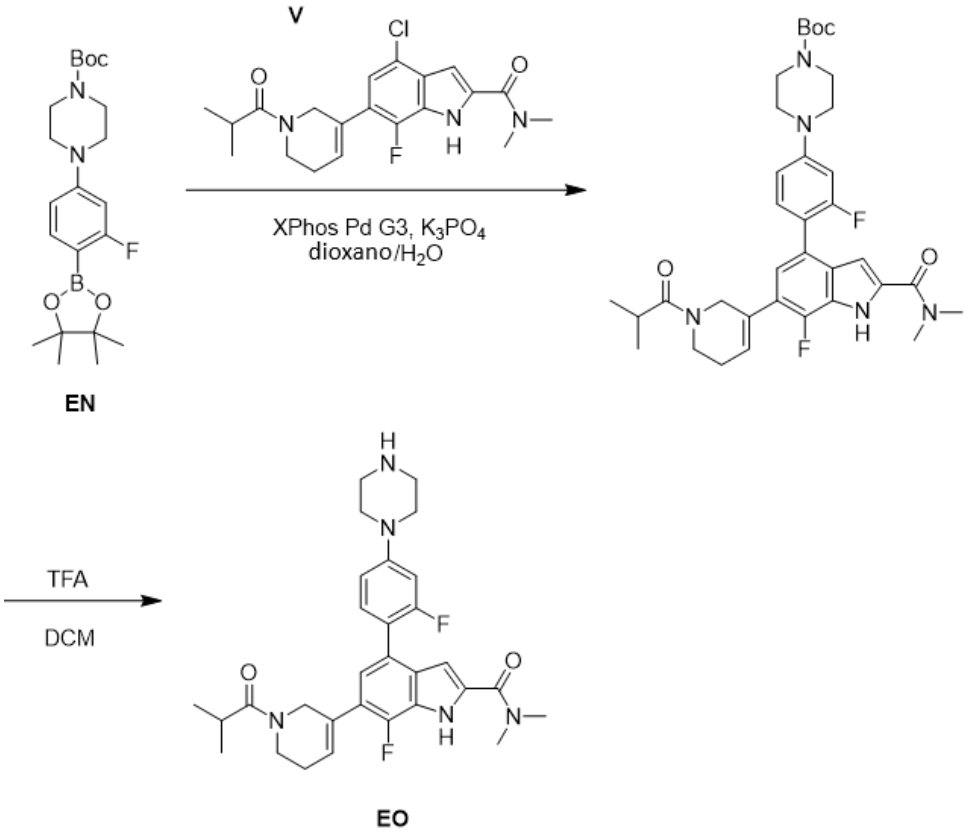
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00325] A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (5 g, 23.8 mmol, CAS# 60811-18-9), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (4.89 g, 26.2 mmol, CAS# 57260-71-6) en dioxano (50.0 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1.09 g, 1.19 mmol), Xantphos (1.52 g, 2.63 mmol) y tBuONa (6.88 g, 71.6 mmol), a continuación, la reacción se agitó a 100 ° C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50.0 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (7.00 g, 85 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 315.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato

[00326] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (2 g, 6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.84 g, 19.6 mmol, CAS# 73183-34-3) en dioxano (20.0 mL) se añadió KOAc (1.87 g, 19.0 mmol) y XPhos Pd G3 (537 mg, 635 μmol), a continuación la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50.0 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.40 g, 52 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 407.2 $(M+H)^+$.

7-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio EO)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

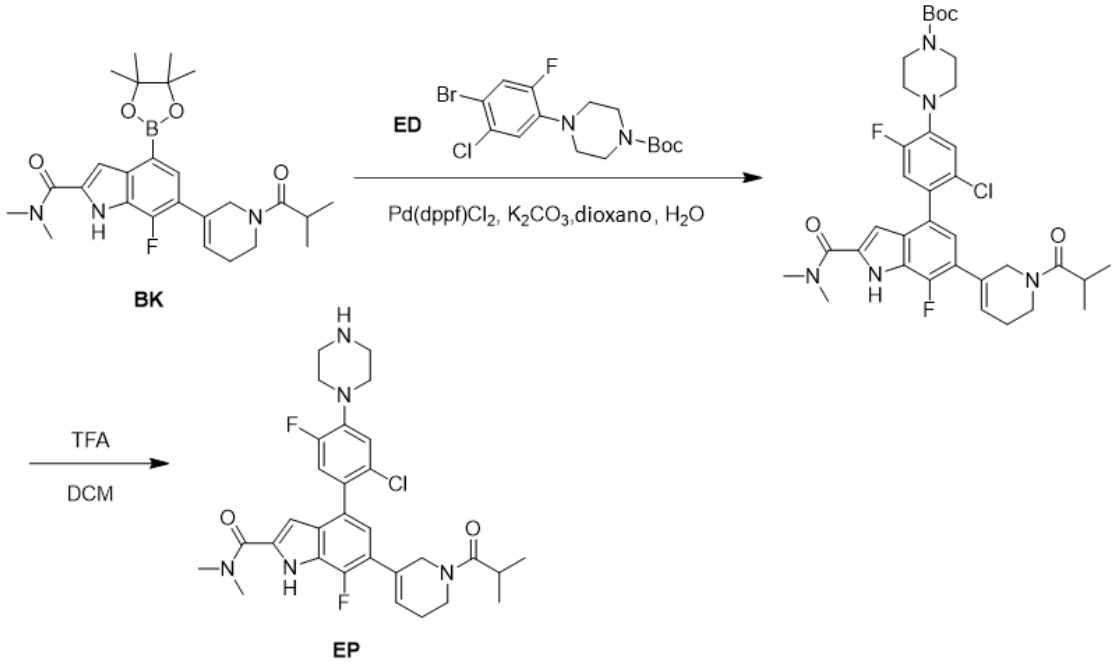
[00327] A una solución de 4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 984 μmol, Intermedio ES), 4-cloro-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (347 mg, 886 μmol, Intermedio V) en dioxano (4.00 mL), se añadió H_2O (1.20 mL) K_3PO_4 (626 mg, 2.95 mmol), y XPhos Pd G3 (83.3 mg, 98.4 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 0.5 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 78 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 636.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 7-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00328] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-

tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (500 mg, 786 μmol) en DCM (4.00 mL) se añadió TFA (1.54 g, 13.4 mmol, 1.00 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (320 mg, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 536.2 $(M+H)^+$.

4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio EP)



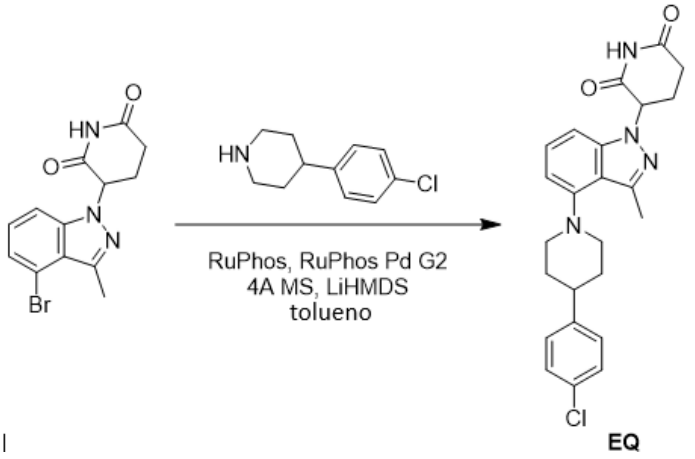
Paso 1 - Terc-butilo 4-(5-cloro-4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00329] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.27 mmol, Intermedio ED) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se añadió 7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (675 mg, 1.40 mmol, Intermedio BK) K_2CO_3 (526 mg, 3.81 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (92.9 mg, 127 μmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (800 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 670.3. $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00330] A una solución de terc-butilo 4-(5-cloro-4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato (800 mg, 1.19 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (6.14 g, 53.8 mmol, 4 mL). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (500 mg, 73 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 570.0. $(M+H)^+$.

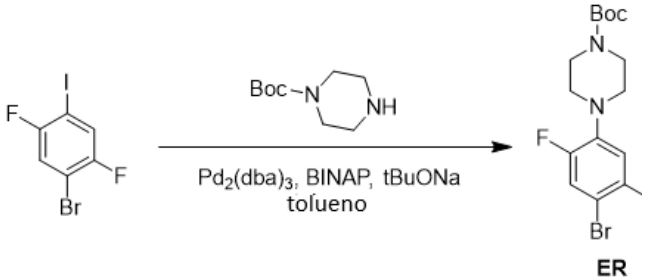
3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio EQ)



EQ

[00331] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1 g, 3.10 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AB), 4-(4-clorofenil)piperidina (607 mg, 3.10 mmol, CAS# 26905-02-2) y tamices moleculares 4Å (2 g) en tolueno (20 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 18.6 mL) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadieron RuPhos (217 mg, 466 μmol) y RuPhos Pd G2 (241 mg, 310 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. A continuación, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición neutra) para dar el compuesto del título (70 mg, 4 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 437.1 $(M+H)^+$.

Terc-butilo 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (Intermedio ER)

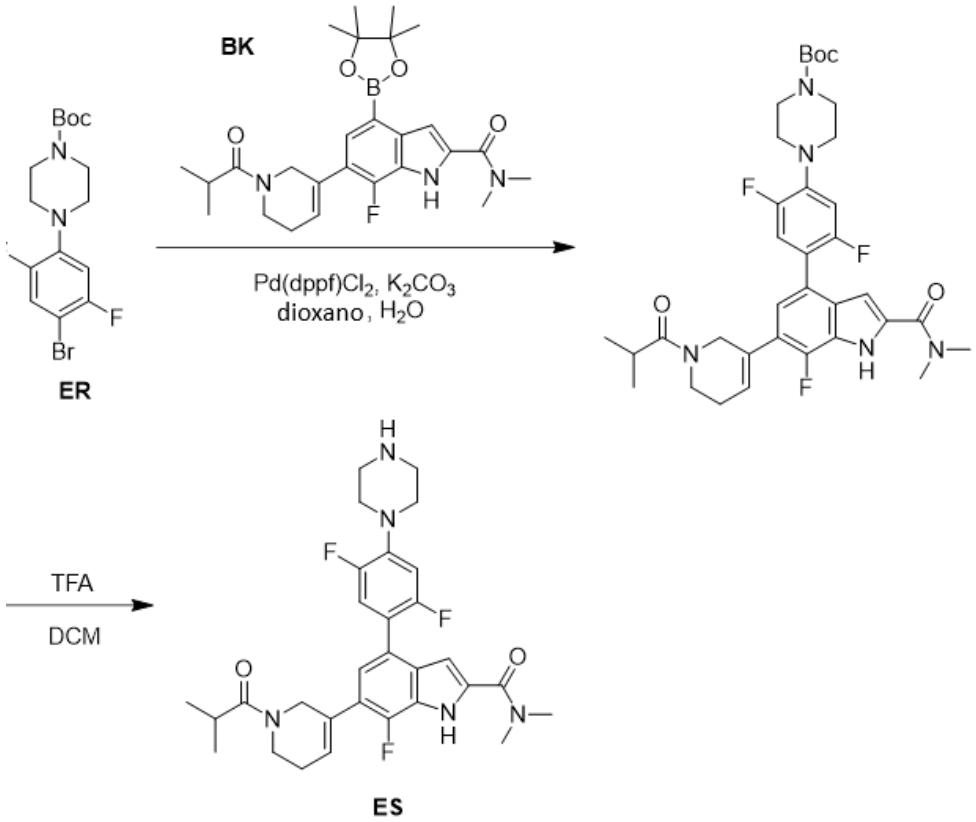


ER

[00332] Una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-yodobenceno (5 g, 20 mmol, CAS# 145349-66-2), terc-butil piperazina-1-carboxilato (2.92 g, 15.6 mmol, CAS# 57260-71-6), BINAP (1.95 g, 3.14 mmol), t-

BuONa (3.01 g, 31.3 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,44 g, 1.57 mmol) en tolueno (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (3.5 g, 45 % de rendimiento) como sólido rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 279.9 $(M+1)^+$.

4-(2,5-Difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio ES)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-2,5-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

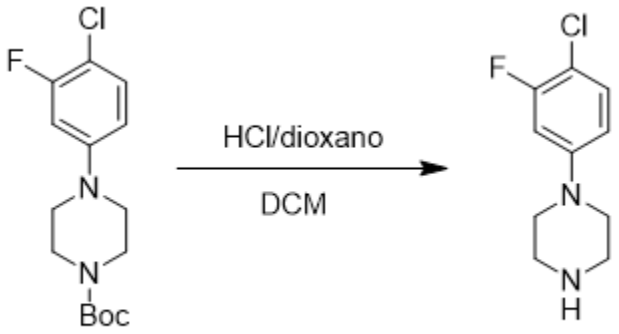
[00333] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 795 µmol, Intermedio ER), 7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (384 mg, 795 µmol, Intermedio BK), K_2CO_3 (329 mg, 2.39 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (64.9 mg, 79.5 µmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2.5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se trituró con H_2O a 0 ºC durante 15 min y se filtró para dar el compuesto del título (400 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 598.2 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(2,5-Difluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-

N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00334] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-2,5-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato (300 mg, 458 μmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (52 mg, 458 μmol, 34.0 μl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (250 mg, TFA) como sólido rojo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 554.5 $(M+1)^+$.

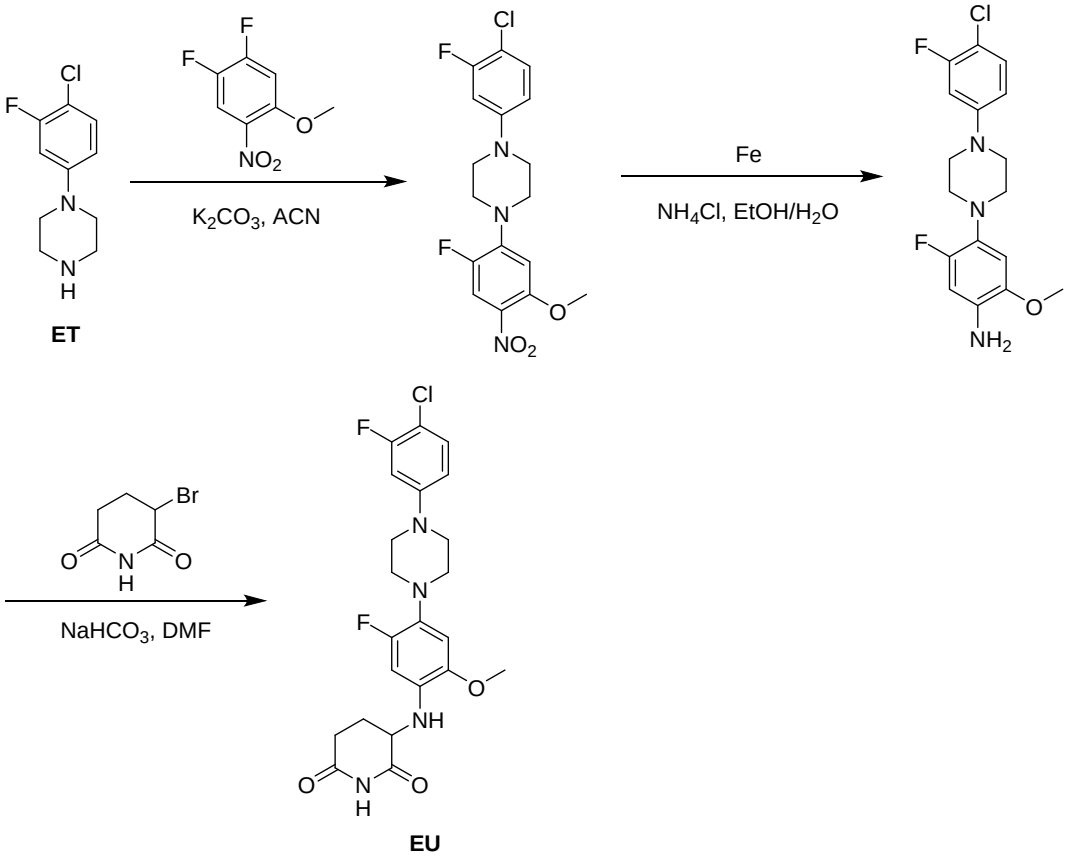
1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazina (Intermedio ET)



ET

[00335] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (1.5 g, 4.77 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio EN) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.2 g) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 214.9 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio UE)



Paso 1 - 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

[00336] A una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazina (1.2 g, 5.59 mmol, Intermedio ET) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (1.06 g, 5.59 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio AQ) en ACN (10 mL) se añadió K_2CO_3 (2.32 g, 16.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (1.5 g, 68 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 384.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

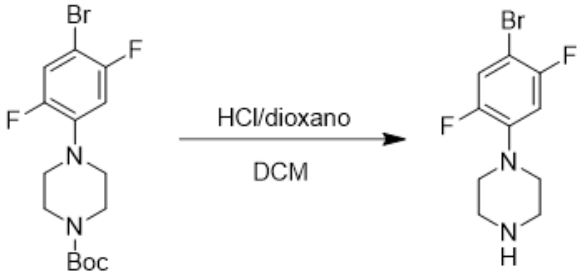
[00337] A una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina (1 g, 2.61 mmol) en EtOH (10 mL) y H_2O (10 mL) se añadió Fe (1.02 g, 18.2 mmol) y NH_4Cl (975 mg, 18.2 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar el filtrado y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1 g) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 354.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00338] A una solución de 4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (0.6 g,

1.70 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (651 mg, 3.39 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (427 mg, 5.09 mmol), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (0.2 g, 23 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 464.7 $(M+H)^+$.

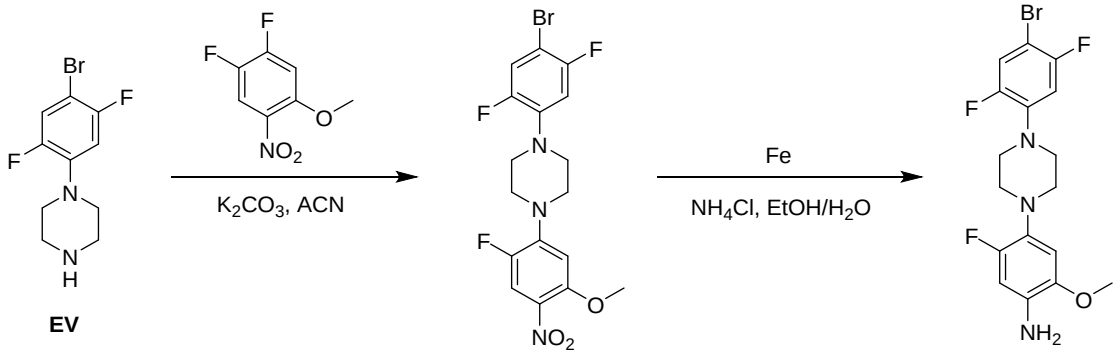
1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazina (Intermedio EV)



ER **EV**

[00339] A una solución de 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2.65 mmol, Intermedio ER) en DCM (10 ml) se añadió HCl/dioxano (2 M, 1.33 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (0.8 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.9 $(M-H)^-$.

4-(4-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio EW)



EV **EW**

Paso 1 - 1-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

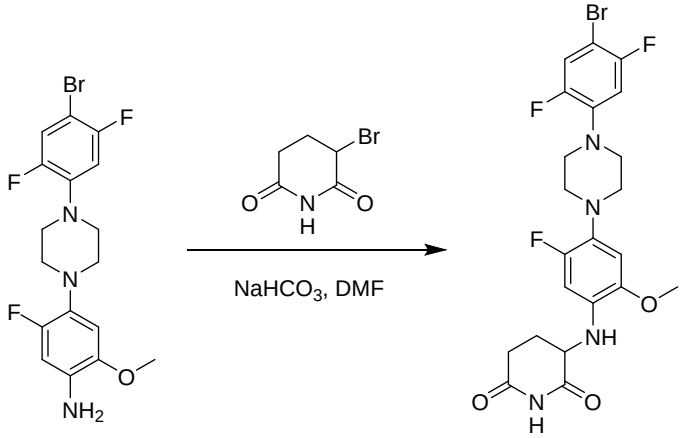
[00340] A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (477 mg, 2.53 mmol, CAS# 66684-64-8) en DMF (3 mL) se añadió K_2CO_3 (1.05 g, 7.58 mmol) y 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazina (0.7 g, 2.53 mmol, Intermedio EV). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1 a 1/0) para dar el

compuesto del título (0.5 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.8 $(M-+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00341] A una solución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina (0.5 g, 1.12 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió Fe (438 mg, 7.84 mmol) y NH_4Cl (419 mg, 7.84 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto (0.4 g, en bruto) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 416.1 $(M+H)^+$.

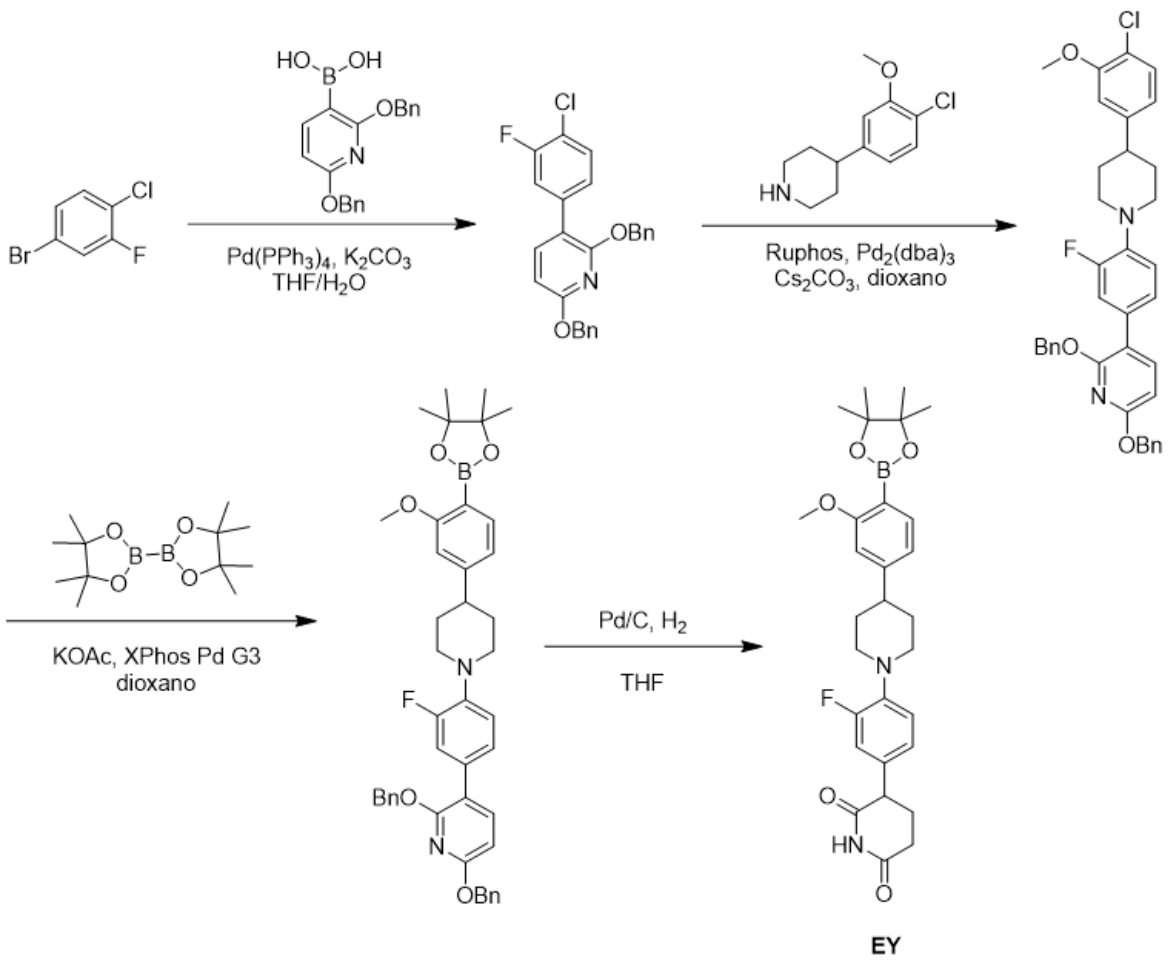
3-((4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio EX)



EW **EX**

[00342] A una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (206 mg, 1.08 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (3 mL) se añadió $NaHCO_3$ (90.3 mg, 1.08 mmol) y 4-(4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (223 mg, 537 μmol, Intermedio EW). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (0.1 g, 35 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 528.0 $(M+H)^+$.

3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio EY)



Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)piridina

[00343] A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (2 g, 10 mmol, CAS# 60811-18-9) y (2,6-dibenciloxi-3-piridil)boronicacid (3.2 g, 9.6 mmol, CAS# 2096339-92-1) en THF (40 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1.1 g, 955 μmol) y K_2CO_3 (3.96 g, 28.7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2); a continuación, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 ~ 50/1).para dar el compuesto del título (2 g, 36 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 420.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[00344] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)piridina (800 mg, 1.91 mmol), 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidina (473 mg, 2.10 mmol, CAS# 2168546-59-4) en dioxano (15 mL) se añadió Cs_2CO_3 (621 mg, 1.91 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. Después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (110 mg, 191 μmol) y Ruphos (178 mg, 381 μmol) y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2

tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 ~ 10/1) para dar el compuesto del título (215 mg, 21 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 609.0 $(M+H)^+$.

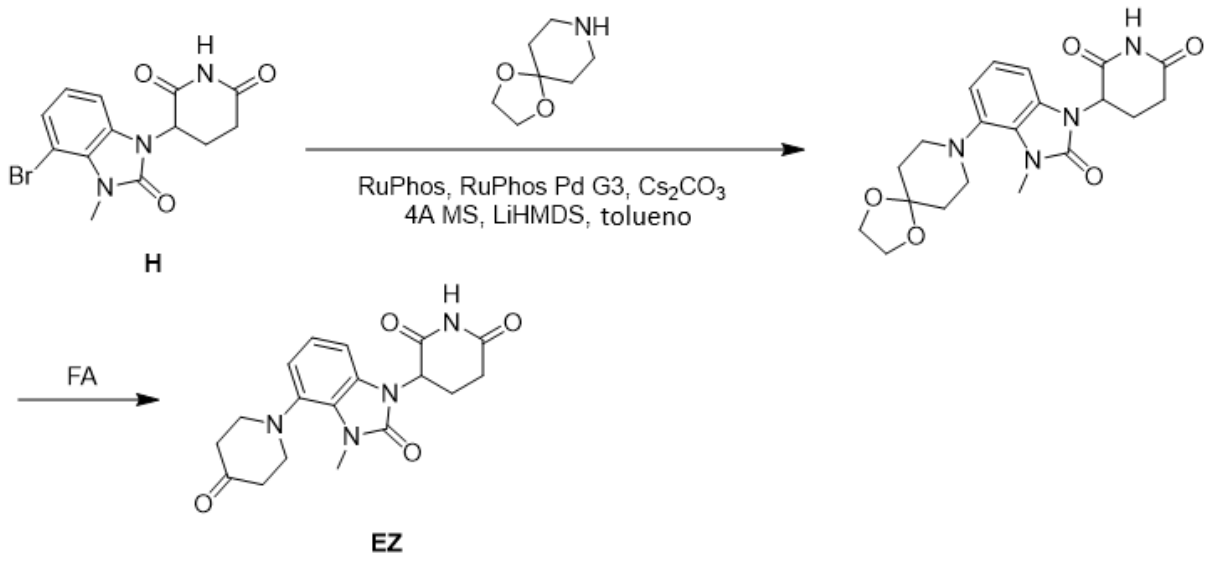
Paso 3 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00345] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (375 mg, 615 μmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (313 mg, 1.23 mmol), Xphos Pd G3 (52.1 mg, 61.6 μmol) y KOAc (181 mg, 1.85 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 ~ 3/1) para dar el compuesto del título (268 mg, 60 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 700.9 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00346] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina (400 mg, 552 μmol) en THF (6 mL) se añadió Pd/C (400 mg, 305 μmol 10 % en peso), después la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2 (40 Psi). Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 523.2 $(M+H)^+$.

3-(3-metil-2-oxo-4-(4-oxopiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2,6-diona (Intermedio EZ)



H

EZ

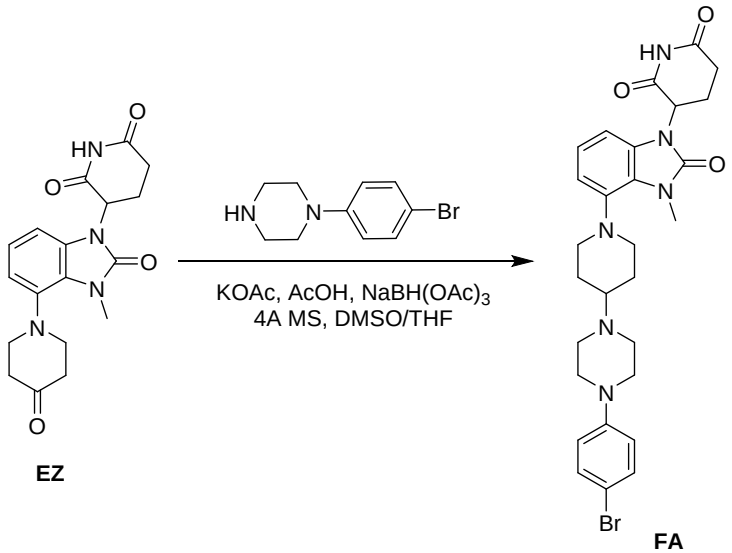
Paso 1 - 3-(3-metil-2-oxo-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00347] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (1 g, 2.96 mmol, intermedio H) en tolueno (15 mL) se añadieron 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (635 mg, 4.44 mmol, 568 µL, CAS# 177-11-7) y tamices moleculares 4Å (10 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno antes de añadir RuPhos (137 mg, 295 µmol), RuPhos Pd G3 (247 mg, 295.72 µmol) y LiHMDS (1 M, 14.8 mL). A continuación, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 30 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 401.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(3-metil-2-oxo-4-(4-oxopiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00348] Una solución de 3-(3-metil-2-oxo-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 437 µmol) en ácido fórmico (1 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (0.1% de condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 357.1 $(M+H)^+$.

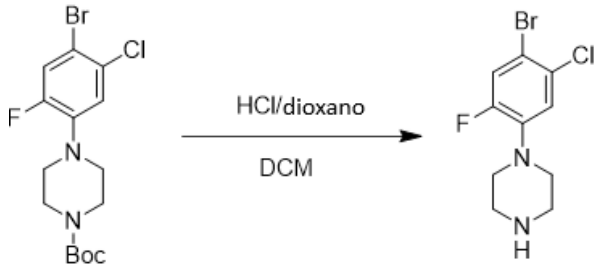
3-(4-(4-(4-(4-Bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio FA)



EZ **FA**

[00349] A una solución de 1-(4-bromofenil)piperazina (150 mg, 540 µmol, CAS# 66698-28-0) en THF (1 mL) y DMSO (0.5 mL) se añadió KOAc (79.6 mg, 810 µmol) a 25 °C. Tras la adición, se añadió a la mezcla 3-(3-metil-2-oxo-4-(4-oxopiperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (217 mg, 540 µmol, Intermedio EZ), tamices moleculares 4Å (200 mg) y HOAc (64.9 mg, 1.08 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (343 mg, 1.62 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (100 mg, 31 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 582.9 $(M+H)^+$.

1-(4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil) piperazina (Intermedio FB)

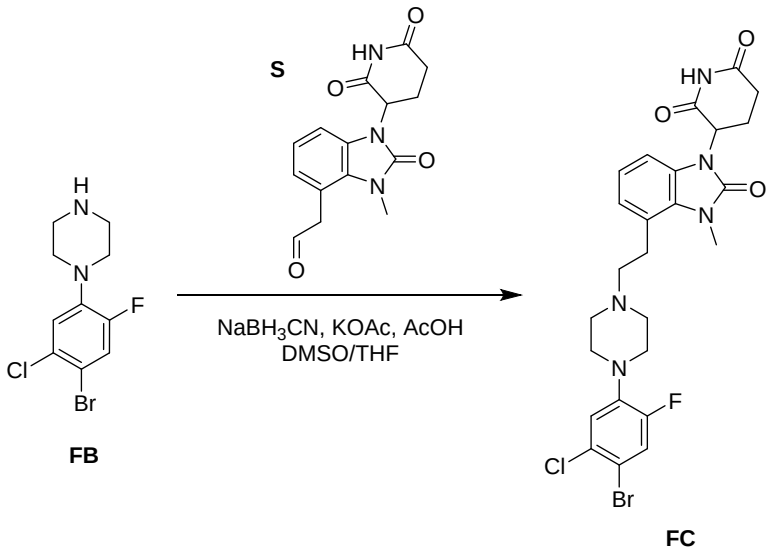


ED **FB**

[00350] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil) piperazina-1-carboxilato (0.5 g, 1.27 mmol, Intermedio ED) en DCM (12 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (0.5 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z*

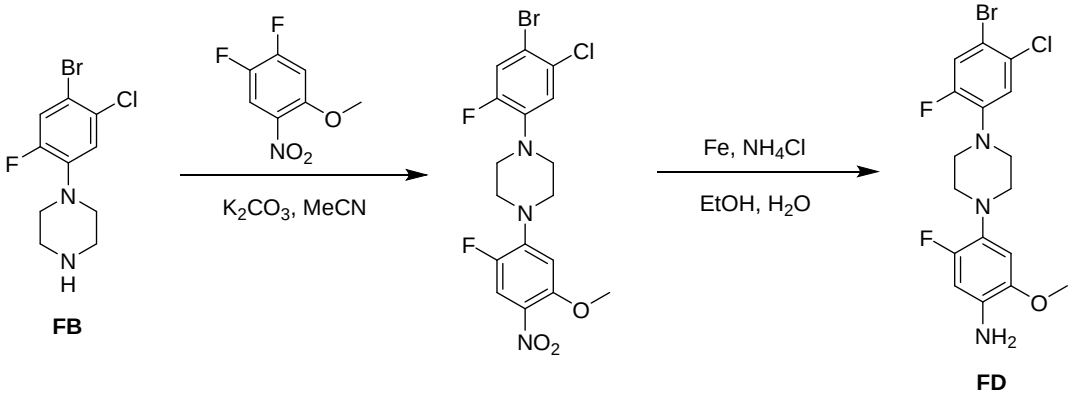
294.9 $(M+H)^+$.

3-(4-(2-(4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio FC)



[00351] A una solución de 1-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazina (1.30 g, 4.43 mmol, Intermedio FB) y 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acetaldehído (1.33 g, 4.43 mmol, Intermedio S) en DMSO (10.0 mL) y THF (10.0 mL) se añadió AcOH (797 mg, 13.2 mmol, 760 µl) gota a gota, y KOAc (1.30 g, 13.2 mmol) a 25 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió $NaBH_3CN$ (556 mg, 8.86 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (2 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 578.1 $(M+H)^+$.

4-[4-(4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (Intermedio FD)



Paso 1 - 1-(4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil) piperazina

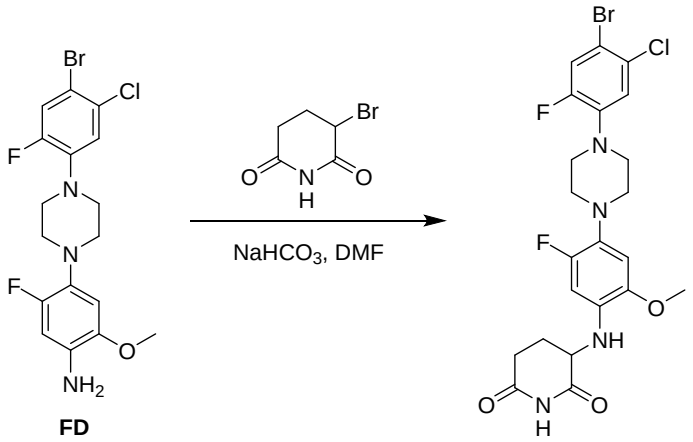
[00352] A una solución de 1-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina (350 mg, 1.06 mmol,

Intermedio FB) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (241 mg, 1.27 mmol, CAS# 66684-64-8) en MeCN (6 mL) se añadió K_2CO_3 (440 mg, 3.18 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (300 × 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Diclorometano: Acetato de etilo=1/0 a 20/1) para dar el compuesto del título (280 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 463.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-[4-(4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina

[00353] A una solución de 1-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil) piperazina (260 mg, 562 μmol) en EtOH (10 mL) y agua (5 mL) se añadió Fe (157 mg, 2.81 mmol) y NH_4Cl (301 mg, 5.62 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completado el proceso, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (246 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 432.8 $(M+H)^+$.

3-[4-[4-(4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil) piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilino] piperidina-2,6-diona (Intermedio FE)

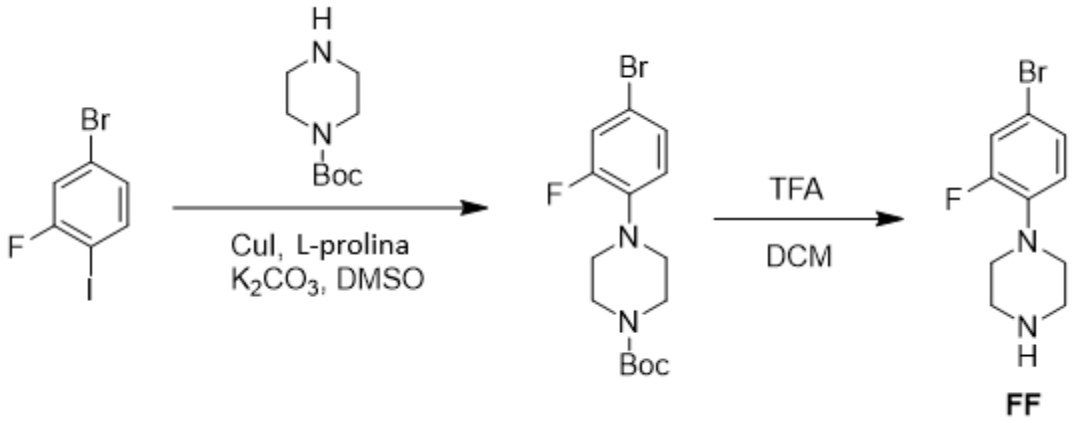


FD FE

[00354] A una solución de 4-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (116 mg, 268 μmol, Intermedio FD) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (113 mg, 1.34 mmol, 52.2 μl) y 3-bromopiperidina-2, 6-diona (103 mg, 536 μmol, CAS# 62585-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50×2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 3/1) para dar el compuesto del título (68 mg, 41 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 545.1 $(M+H)^+$.

1-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazina (Intermedio FF)



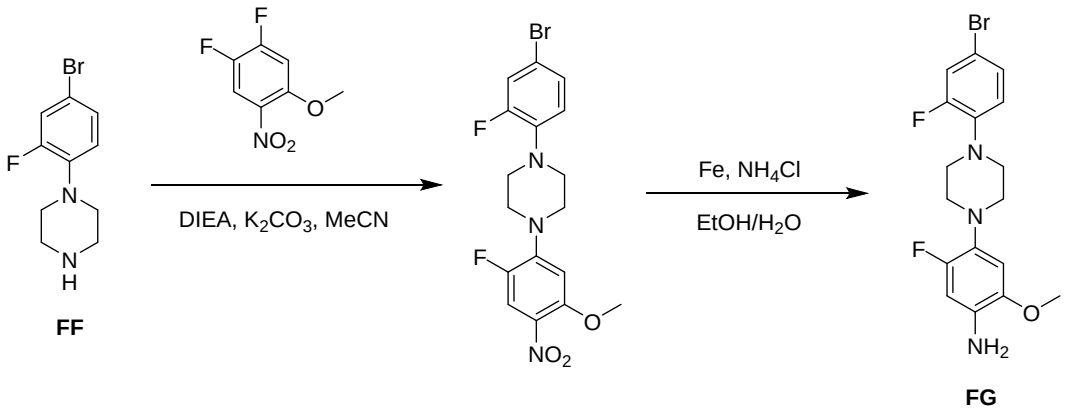
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00355] A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (5 g, 16.6 mmol, CAS# 105931-73-5) en DMSO (60 mL) se añadió terc-butilo piperazina-1-carboxilato (3.09 g, 16.6 mmol, CAS#57260-71-6), K_2CO_3 (4.59 g, 33.2 mmol), CuI (632 mg, 3.32 mmol) y L-prolina (382 mg, 3.32 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 10 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 304.9 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazina

[00356] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.39 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (2.09 g, 18.3 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.6 g, TFA) como una goma marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 259.0 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio FG)



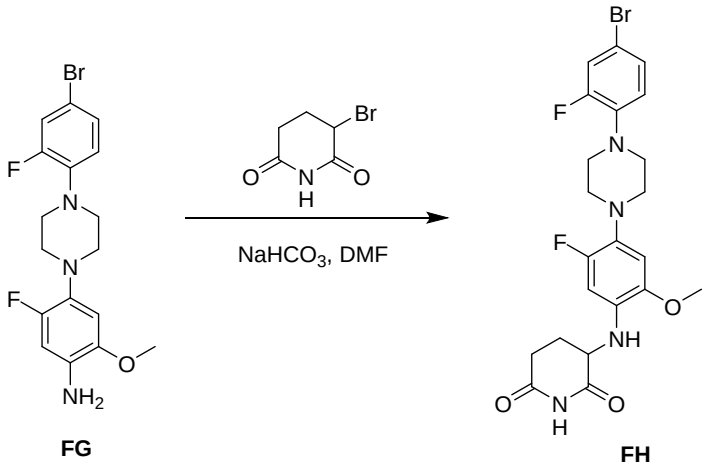
Paso 1 - 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

[00357] A una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina (500 mg, 1.34 mmol, TFA, Intermedio FF), 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (253 mg, 1.34 mmol, CAS# 66684-64-8) en ACN (10 mL) se añadió DIEA (865 mg, 6.70 mmol) y K_2CO_3 (555 mg, 4.02 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1, DCM: EA = 1:1) para dar el compuesto del título (500 mg, 78 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 430.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00358] A una solución de (450 mg, 1.05 mmol) en H_2O (5 mL), EtOH (5 mL) se añadió Fe (293 mg, 5.25 mmol) y NH_4Cl (449 mg, 8.41 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 90 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 397.1 $(M+H)^+$.

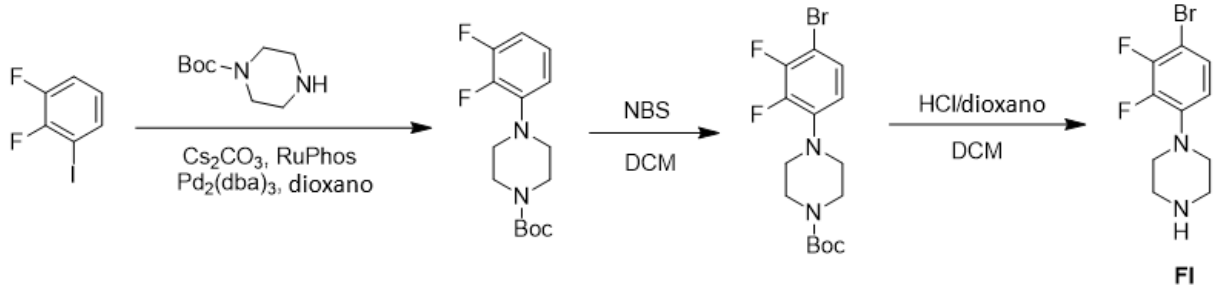
3-((4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio FH)



FG FH

[00359] A una solución de 4-(4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (350 mg, 878 μmol, Intermedio FG), 3-bromopiperidina-2,6-diona (421 mg, 2.20 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (147 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, se añadió NH_4Cl a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 52 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.8 $(M+H)^+$.

1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazina (Intermedio FI)



FI

Paso 1 - Terc-butilo 4-(2,3-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00360] A una solución de 1,2-difluoro-3-yodobenceno (2 g, 8.33 mmol, CAS# 64248-57-3) y terc-butilo piperazina-1-carboxilato (2.33 g, 12.5 mmol, CAS # 57260-71-2) en dioxano (20 mL) se añadió Cs_2CO_3 (8.15 g, 25.0 mmol), RuPhos (778 mg, 1.67 mmol) y $Pd2(dba)_3$ (763 mg, 833 μmol) a 25 ° C. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 10/0) para dar el compuesto del título (2.3 g, 59 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 243.1 $(M-55)^+$.

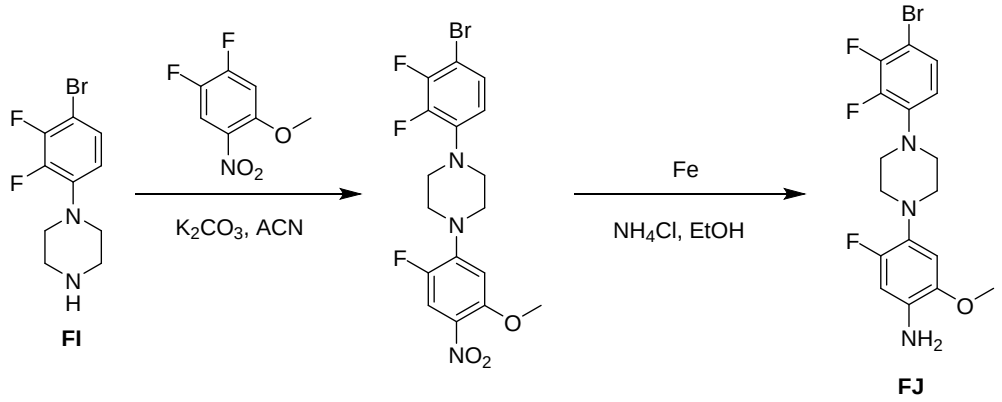
Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00361] A una solución de terc-butilo 4-(2,3-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato (2.1 g, 7.04 mmol) en DCM (20 mL) se añadió NBS (1.25 g, 7.04 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 78 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 320.8 $(M-55)^+$.

Paso 3 - 1-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazina

[00362] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato (2.08 g, 5.51 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 20 mL) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1.7 g, HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.9 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio FJ)



Paso 1 - 1-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

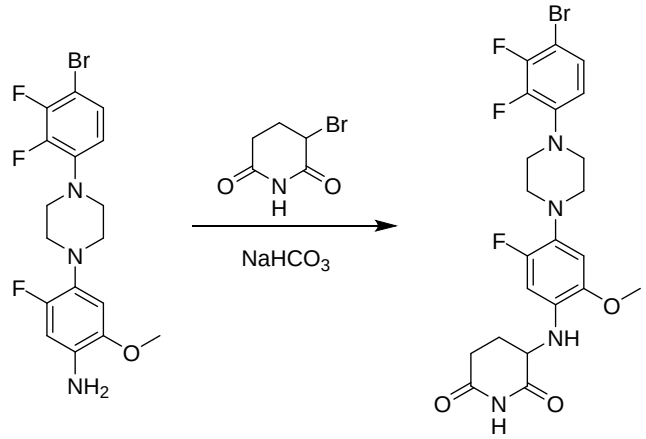
A una solución de 1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazina (1.2 g, 3.83 mmol, HCl, Intermedio FI) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (724 mg, 3.83 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio AQ) en ACN (10 mL) se añadió K_2CO_3 (2.64 g, 19.1 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar la torta filtrada como residuo en bruto. El residuo se lavó con H_2O y se secó para dar el compuesto del título (1 g, 50 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 448.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00363] A una solución de 1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina (900 mg, 2.02 mmol) en EtOH (6 mL) y H_2O (6 m) se añadió Fe (676 mg, 12.1 mmol) y NH_4Cl (647 mg, 12.1 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la

mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (220 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 416.2 (M+H)$^+$.

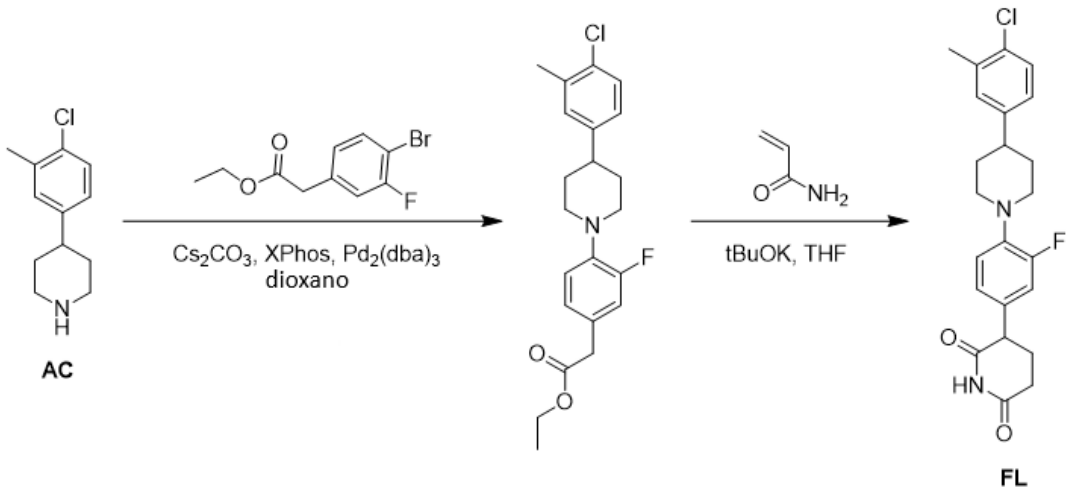
3-((4-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio FK)



FJ **FK**

[00364] A una solución de 4-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (220 mg, 529 μmol, Intermedio FJ) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (122 mg, 634.26 μmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (88.8 mg, 1.06 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5×3 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (120 mg, 43 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 526.9 (M+H)$^+$.

3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio FL)



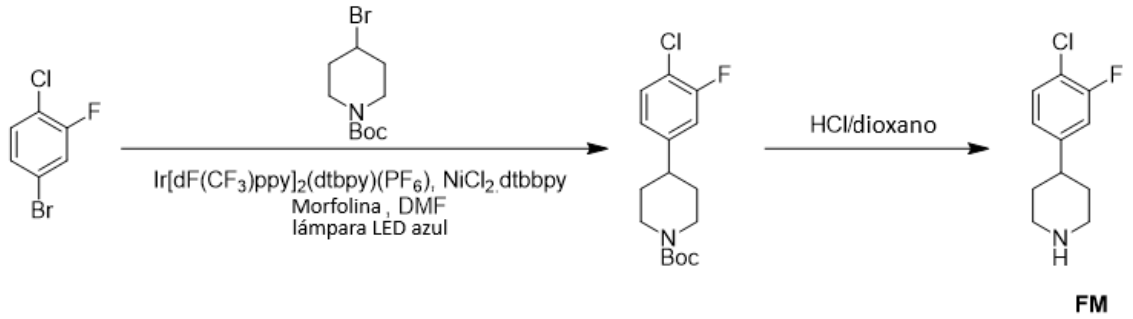
Paso 1 - 2-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo

[00365] Una mezcla de 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (2.1 g, 6.49 mmol, TFA, Intermedio AC), 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo (2.54 g, 9.73 mmol, CAS# 1296223-82-9), $Pd_2(dba)_3$ (297 mg, 324 μmol), XPhos (371 mg, 778 μmol) y Cs_2CO_3 (8.45 g, 26.0 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=49/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 389.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00366] Una mezcla de 2-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo (700 mg, 1.53 mmol), acrilamida (108 mg, 1.53 mmol, CAS# 9003-05-8), tBuOK (1 M, 1.53 mL) en THF (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (144 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 415.1 $(M+H)^+$.

4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidina (Intermedio FM)



FM

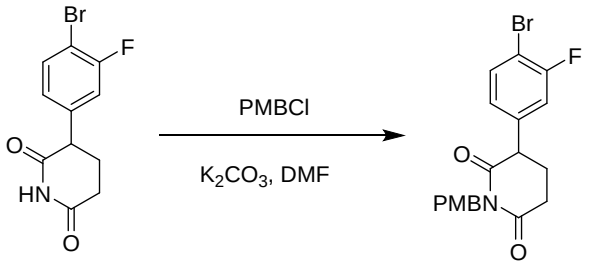
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00367] A una solución de terc-butil 4-bromopiperidina-1-carboxilato (32.8 g, 124 mmol, CAS# 180695-79-8) y 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-benceno (20.0 g, 95.4 mmol, CAS# 60811-18-9) en DMF (300 mL) y se añadió 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolina (12.5 g, 143 mmol), bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+);4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (1.07 g, 955 μmol) y dicloroníquel 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (1.90 g, 4.77 mmol). A continuación, la mezcla se agitó y se irradió con una lámpara LED de 455 nm (a 3 cm de distancia) mediante reacción en flujo, con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 12 horas. Una vez completado, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de en condiciones FA). A continuación, el producto se extrajo con EA (500mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl 1500 mL (500 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (11.7 g, 38 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 258.2 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Paso 2 - 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidina

[00368] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato (11 g, 35 mmol) en DCM (80.0 mL) se añadió HCl/dioxano (6 M, 40.0 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con THF (100 mL) y NH_3H_2O (40 mL). Tras agitar durante 30 minutos, la solución se extrajo con EA (200 mL × 1). Las capas orgánicas combinadas se concentraron por liofilización para dar el compuesto del título (7.00 g, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 213.8 $(M+H)^+$.

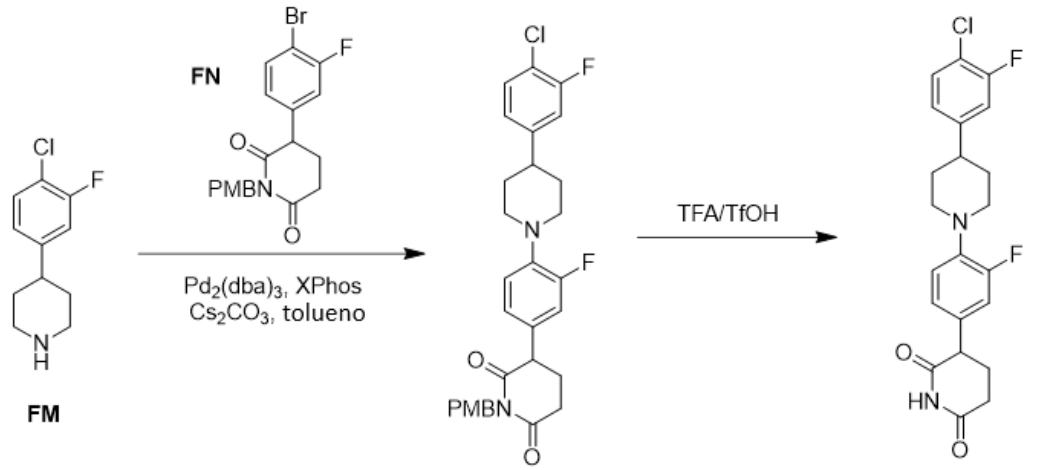
3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (Intermedio FN)



FN

A una solución de 3-(4-bromo-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (1 g, 3.50 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio B) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1.45 g, 10.5 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (602 mg, 3.84 mmol, 522 µl). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (40 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano/acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 68 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 406.0 $(M+H)^+$.

3-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio FO)



FO

Paso 1 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona

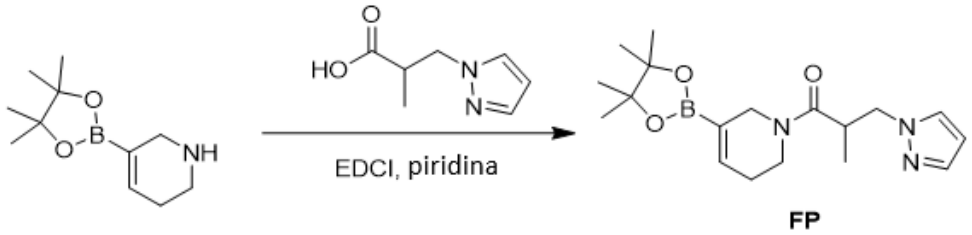
[00369] Una mezcla de 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperidina (526 mg, 2.46 mmol, Intermedio FM), 3-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4 metoxibencil)piperidina-2,6-diona (1.00 g, 2.46 mmol, Intermedio FN), $Pd_2(dba)_3$ (113 mg, 123 µmol), XPhos (117 mg, 246 µmol) y Cs_2CO_3 (2.41 g, 7.38 mmol) en tolueno (12.0 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en

atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. La mezcla se extrajo con EA (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (20 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por MPLC(SiO_2, PE:EA=10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (770 mg, 34 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 539.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00370] A una solución de 3-[4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona (720 mg, 788 μmol) en TFA (7.20 mL) y se añadió TfOH (2.40 mL), después la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (160 mg, 40 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 419.0 $(M+H)^+$.

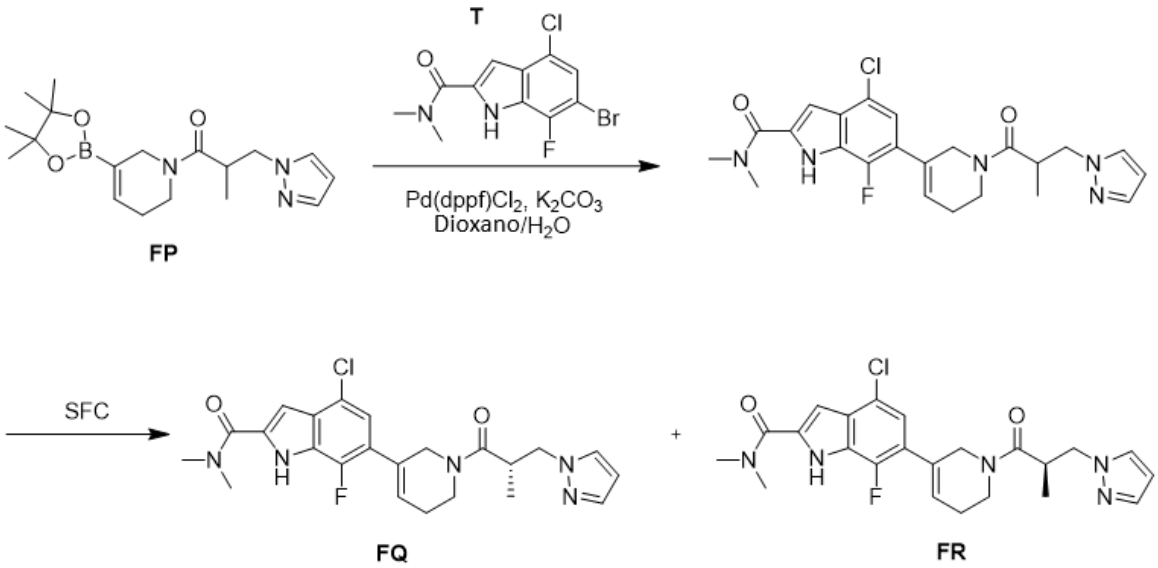
2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (Intermedio FP)



FP

[00371] A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2.03 g, 9.73 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio E) en piridina (10 mL) se añadió EDCI (2.80 g, 14.5 mmol). A continuación, se añadió ácido 2-metil-3-pirazol-1-il-propanoico (1.5 g, 9.73 mmol, CAS# 197094-12-5) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, 40 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 345.9 $(M+H)^+$.

(S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio FQ) y (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio FR)



Paso 1 - 4-Cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida

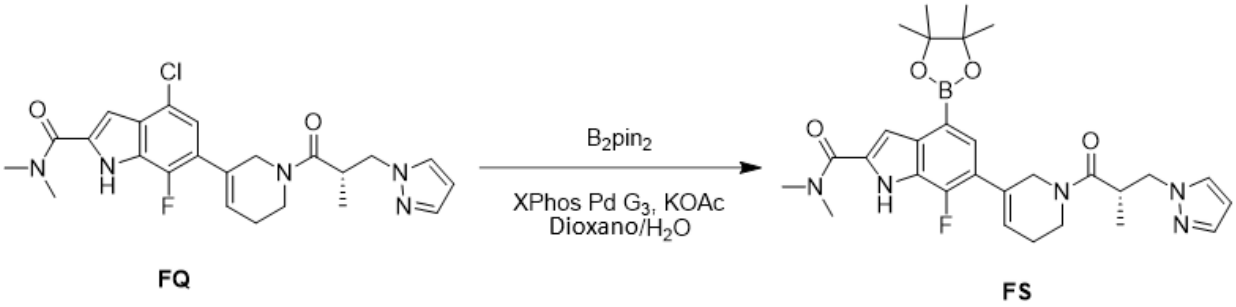
[00372] Una mezcla de 2-metil-3-pirazol-1-il-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]propan-1-ona (1.3 g, 3.77 mmol, Intermedio FP), 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.20 g, 3.77 mmol, Intermedio T), $Pd(dppf)Cl_2$ (275 mg, 376 μmol) y K_2CO_3 (1.56 g, 11.3 mmol) en dioxano (2 mL), se desgasificó H_2O (0.5 mL) y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 1/1, DCM: EA = 1:1) para dar el compuesto del título (1.3 g, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 458.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - (S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida y (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00373] A una solución de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.3 g,) se purificó por cromatografía en columna (columna: Daicel chiralpak IK (250mm×30mm,10um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH(0.1 %NH_3H_2O)]; % de B: 40%, modo de elución isocrática) para dar (S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (590 mg, 45 % de rendimiento) como sólido blanco, y (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (550 mg, 42 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 458.1 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los

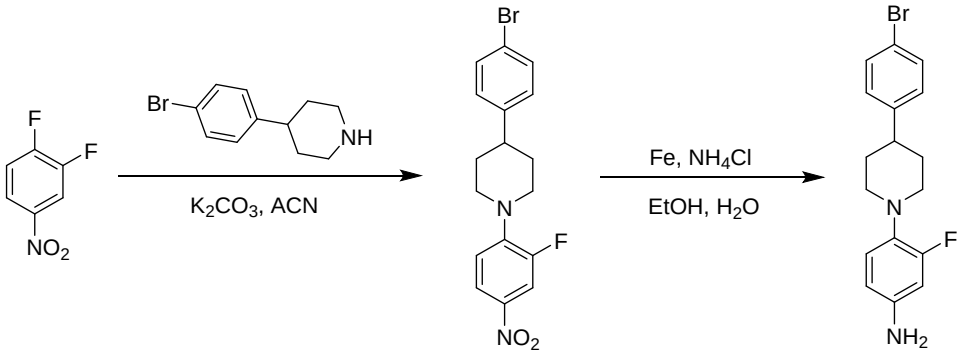
enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

(S)-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio FS)



[00374] Una mezcla de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-[(2S)-2-metil-3-pirazol-1-il-propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (250 mg, 545 µmol, Intermedio FQ), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (346 mg, 1.36 mmol, CAS# 73183-34-3), KOAc (160 mg, 1.64 mmol) y XPhos Pd G3 (46.2 mg, 54.5 µmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 65 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 550.2 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluoroanilina (Intermedio FT)



Paso 1 - 4-(4-bromofenil)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina

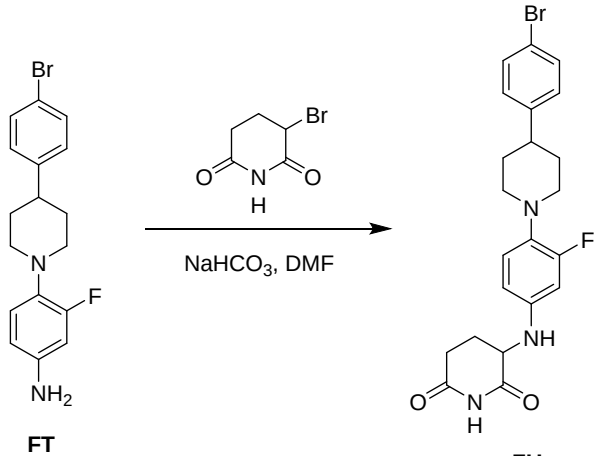
[00375] A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (50 g, 314 mmol, 34.8 mL, CAS# 369-34-6) y 4-(4-bromofenil)piperidina (83.0 g, 346 mmol, CAS# 80980-89-8) en ACN (800 mL) se añadió K_2CO_3 (86.8 g, 628 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 ℃ durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró por destilación al vacío para obtener el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (60 g, 50 % de rendimiento) como sólido amarillo.^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6, 300 K) δ (ppm) = 8.03 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.24 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H).

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluoroanilina

[00376] A una solución de 4-(4-bromofenil)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidina (59 g, 155 mmol) en H_2O (500 mL) y EtOH (500 mL) se añadió Fe (60.8 g, 1.09 mol) y NH_4Cl (58.2 g, 1.09 mol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con EA (800 mL) y se extrajo con EA (500 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (37 g) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 299 K) δ (ppm) = 7.53 – 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 – 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.85 – 6.75 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.41 - 6.28 (m, 2H), 5.13 – 4.88 (s, 2H), 3.23 – 3.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 4H).

3-((4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio FU)

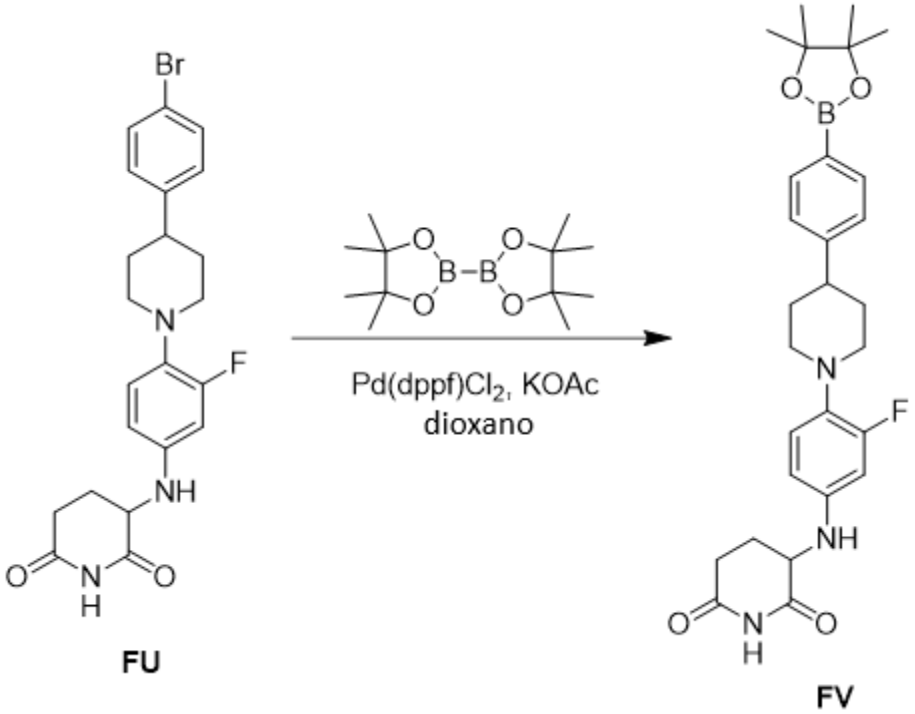


FT **FU**

[00377] A una solución de 4-[4-(4-bromofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-anilina (35 g, 100 mmol, Intermedio FT) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (38.5 g, 200 mmol) en DMF (500 mL) se añadió $NaHCO_3$ (16.8 g, 200 mmol, 7.80 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 hora. Una vez completada, la reacción se filtró y el residuo se diluyó con H_2O (1000 mL) y solución saturada de NaCl (500 mL x 3), después se extrajo con EA (500 mL x 3). Se combinó con la capa orgánica, se secó, se filtró y se concentró con Na_2SO_4 para obtener un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (32 g, 69 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6, 299 K) δ (ppm) = 10.81 – 10.73 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 – 6.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 5.96 –

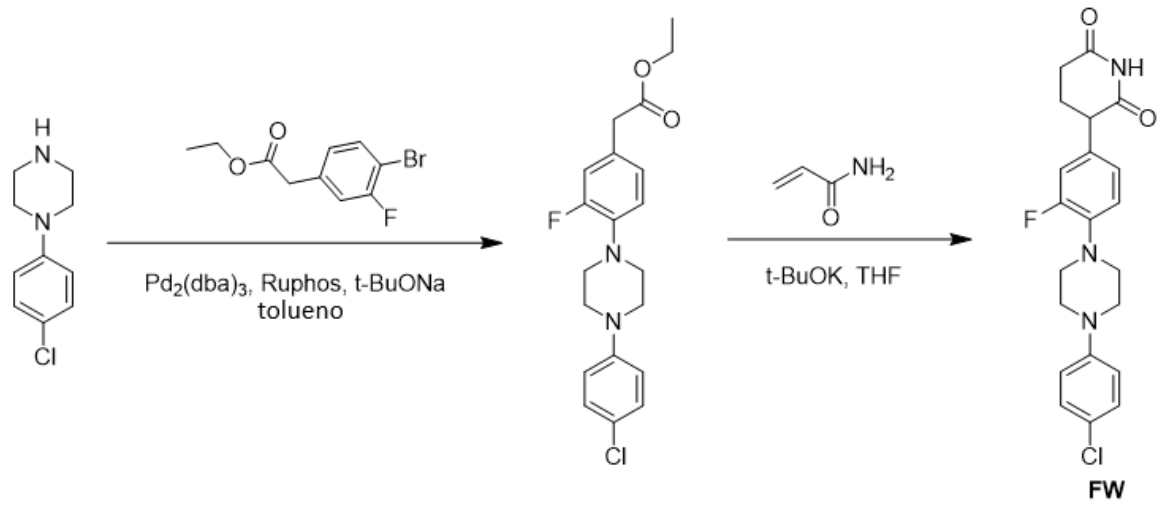
5.68 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.25 – 3.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 3H).

3-((3-Fluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio FV)



[00378] A una solución de 3-((4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (150 mg, 311 μmol, Intermedio FU), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (150 mg, 311 μmol, CAS# 73183-34-3) en dioxano (10.0 mL) se añadió KOAc (426 mg, 4.34 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (158 mg, 217 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.00 g, 82 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.1 $(M+H)^+$.

3-(4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio FW)



Paso 1 - 2-(4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo

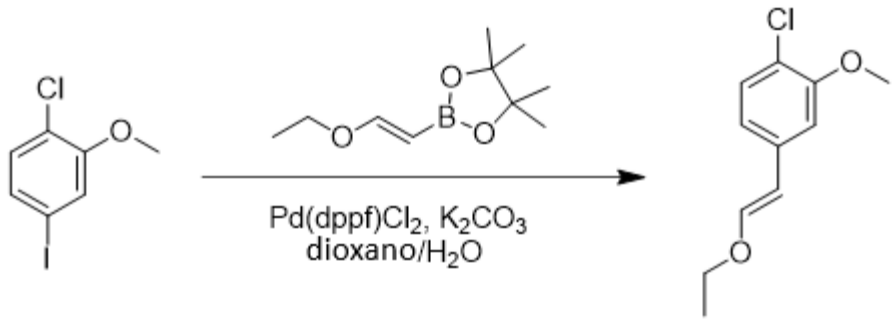
[00379] Una mezcla de 1-(4-clorofenil)piperazina (2.00 g, 10.1 mmol, CAS# 38212-33-8), 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)acetato de etilo (2.65 g, 10.1 mmol, CAS# 1296223-82-9), $Pd_2(dba)_3$ (465 mg, 508 μmol), Cs_2CO_3 (9.94 g, 30.5 mmol) y XPhos (581 mg, 1.22 mmol) en tolueno (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente 0~5% de acetato de etilo/éter de petróleo @ 80 mL/min) para obtener el compuesto del título (1.90 g, 50 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 377.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.23 (s, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.87 (m, 3H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 4H), 3.27 - 3.15 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00380] A una solución de 2-[4-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]acetato de etilo (1.70 g, 4.51 mmol) y prop-2-enamida (288 mg, 4.06 mmol) en THF (17 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 4.96 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl acuoso (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 44 %-74 % B durante 5 minutos) para obtener el compuesto del título (350 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 402.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.82 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 5H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 3.19 - 3.10 (m, 4H), 2.67 - 2.60 (m,

1H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H).

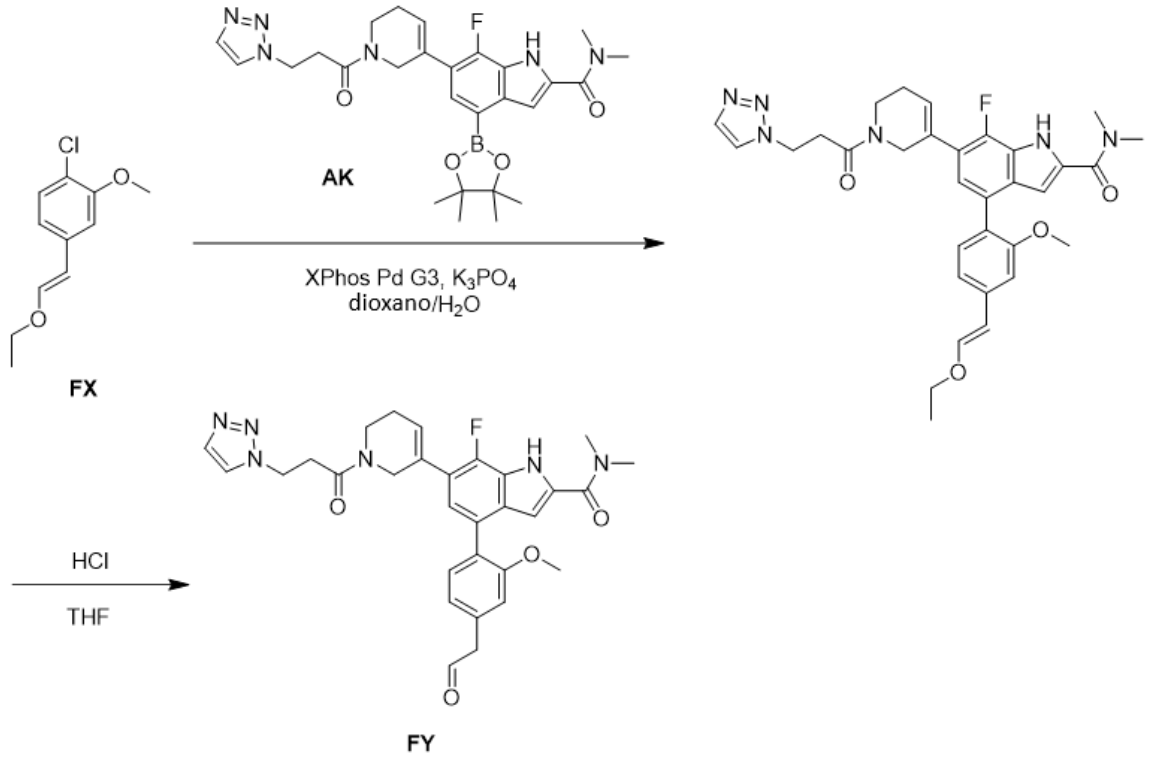
(E)-1-cloro-4-(2-etoxivinil)-2-metoxibenceno (Intermedio FX)



FX

[00381] Una mezcla de 1-cloro-4-yodo-2-metoxi-benceno (2.3 g, 8.6 mmol, CAS# 161949-50-4), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.87 g, 9.42 mmol, CAS# 1201905-61-4), $Pd(dppf)Cl_2$ (627 mg, 857 μmol) y K_2CO_3 (3.55 g, 25.7 mmol) en dioxano (28 mL) y H_2O (7 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 24/1) para dar el compuesto del título (0.9 g, 47 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 213.2 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(2-oxoetil)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio FY)



Paso 1 - (E)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(2-etoxivinil)-2-metoxifenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

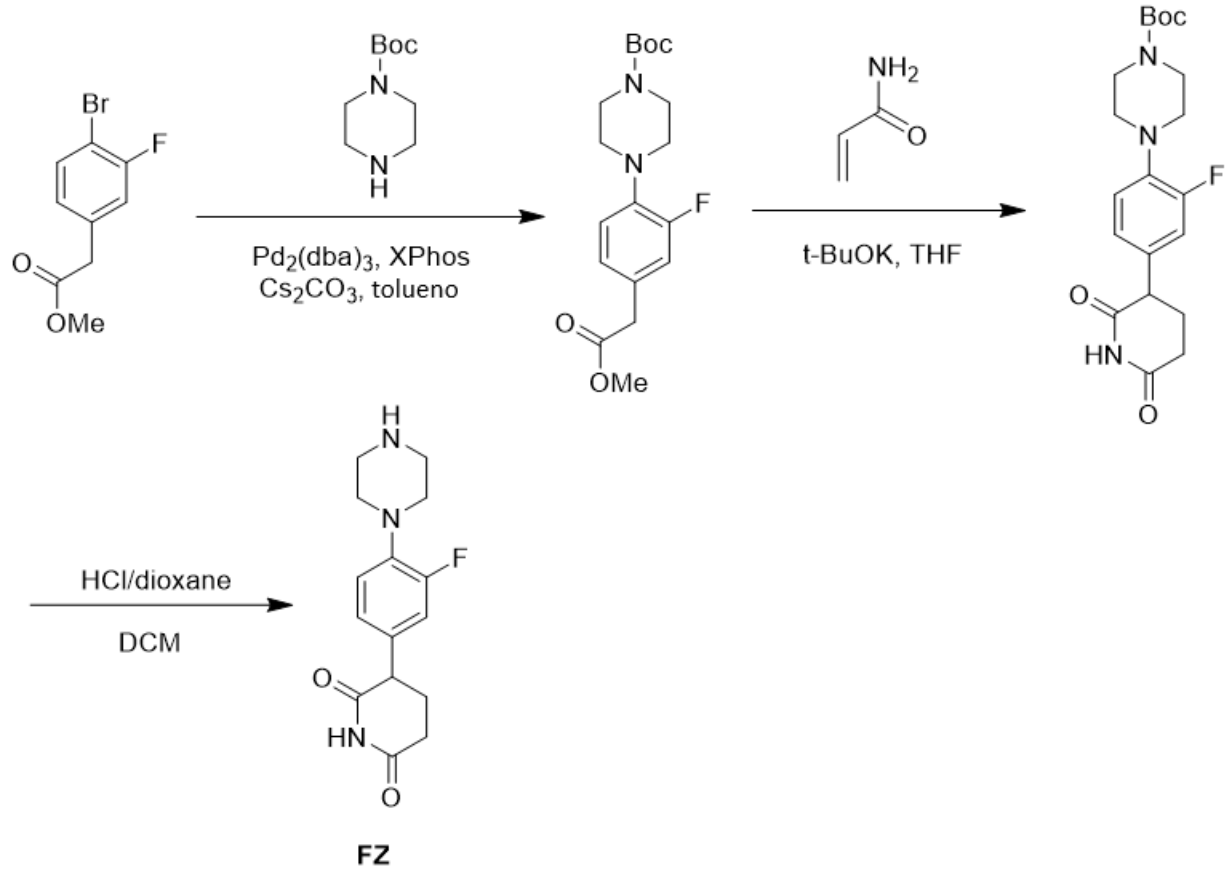
[00382] Una mezcla de 7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (190 mg, 354 μmol, Intermedio AK), 1-cloro-4-[(E)-2-etoxivinil]-2-metoxi-benceno (82.9 mg, 390 μmol, Intermedio FX), XPhos Pd G3 (30.0 mg, 35.4 μmol) y K_3PO_4 (226 mg, 1.06 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1 y después DCM/MeOH=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (130 mg, 53 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 587.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(2-oxoetil)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00383] A una solución de 4-[4-[(E)-2-etoxivinil]-2-metoxi-fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (130 mg, 222 μmol) en THF (1 mL) se añadió HCl (3 M, 1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un residuo. El residuo se

purificó por HPLC preparativa (0.1% de condición FA) hasta obtener el compuesto del título (80 mg, 58 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 559.4 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.19 (dq, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H).

3-(3-Fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio FZ)



FZ

Paso 1 - Terc-butilo 4-(2-fluoro-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil)piperazina-1-carboxilato

[00384] Una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)acetato de metilo (5.68 g, 23.0 mmol, CAS# 942282-41-9), terc-butil piperazina-1-carboxilato;clorhidrato (7.68 g, 34.5 mmol, CAS# 57260-71-6), $Pd_2(dba)_3$ (1.05 g, 1.15 mmol), Cs_2CO_3 (22.5 g, 68.9 mmol) y XPhos (1.31 g, 2.76 mmol) en tolueno (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (8 g, 64 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 353.0 $(M+H)^+$.

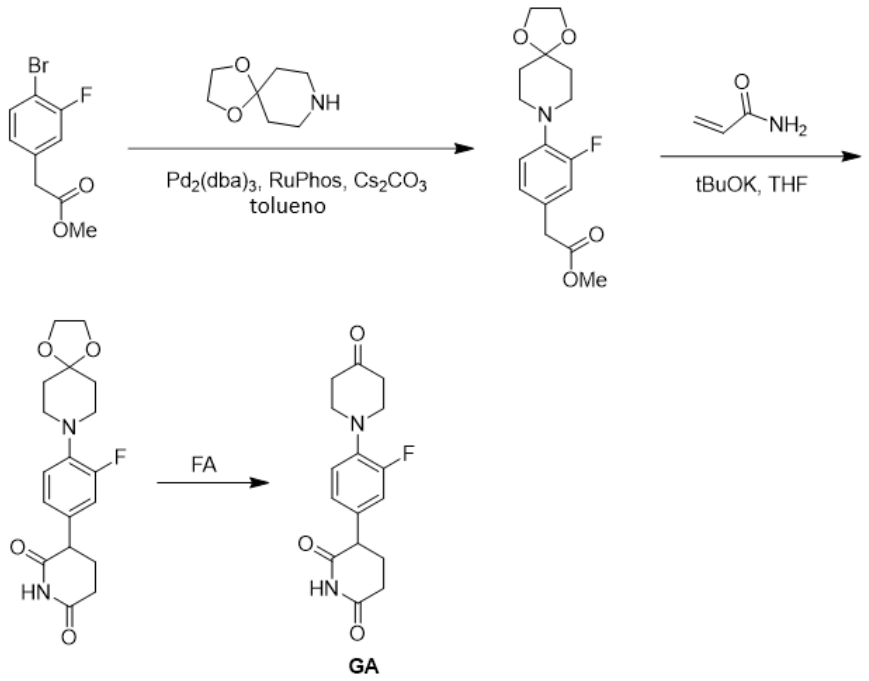
Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

[00385] A una solución de terc-butilo 4-[2-fluoro-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]piperazina-1-carboxilato (2 g, 6 mmol) y prop-2-enamida (444 mg, 6.24 mmol, CAS# 9003-05-8) en THF (25 mL) se añadió t-BuOK (701mg, 6.24 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo solución saturada. NH_4Cl (80 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EA mL (80 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.8 g, 72 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 391.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.81 (s, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 3H), 3.81 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00386] A una solución de terc-butilo 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato (1.5 g, 3.8 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Luego solución saturada. Se añadió $NaHCO_3$ (15 mL) y la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (1 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 291.8 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.19 (dq, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H).

3-(3-Fluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio GA)



GA

Paso 1 - 2-(3-fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)acetato de metilo

[00387] Una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)acetato de metilo (5 g, 20.2 mmol, CAS# 942282-41-9), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decana (2.90 g, 20.2 mmol, 2.59 mL, CAS# 177-11-7) , Cs_2CO_3 (19.8 g, 60.7 mmol) , XPhos (1.16 g, 2.43 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (927 mg, 1.01 mmol) en tolueno (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL), se diluyó con EA (10 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (650 mg, 8 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 310.0 $(M+H)^+$.

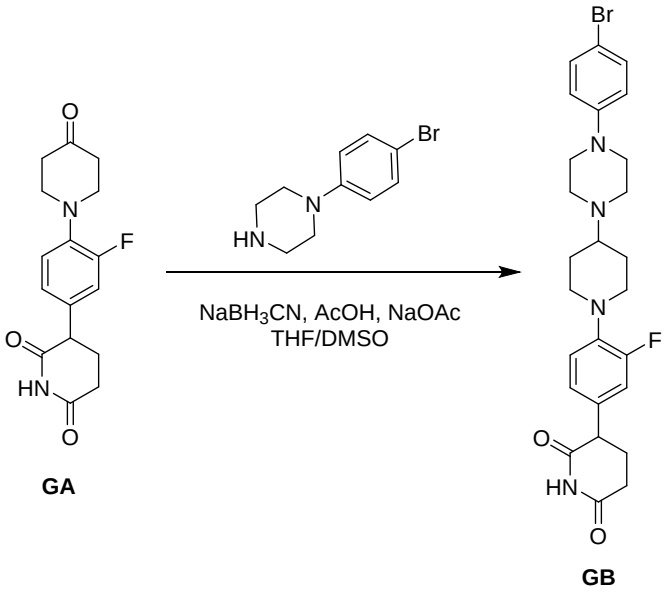
Paso 2 - 3-(3-Fluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00388] A una solución de 2-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-fluoro-fenil]acetato de metilo (600 mg, 1.94 mmol), prop-2-enamida (152 mg, 2.13 mmol, 147 µl) en THF (8 mL) se añadió t-BuOK (239 mg, 2.13 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL), se diluyó con EA (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (550 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 349.1 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00389] A una solución de 3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (550 mg, 1.58 mmol) en H_2O (2.5 mL) y ácido fórmico (2.5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL), se diluyó con EA (10 mL) y se extrajo con EA (15 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (260 mg, 47 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 305.2 $(M+H)^+$.

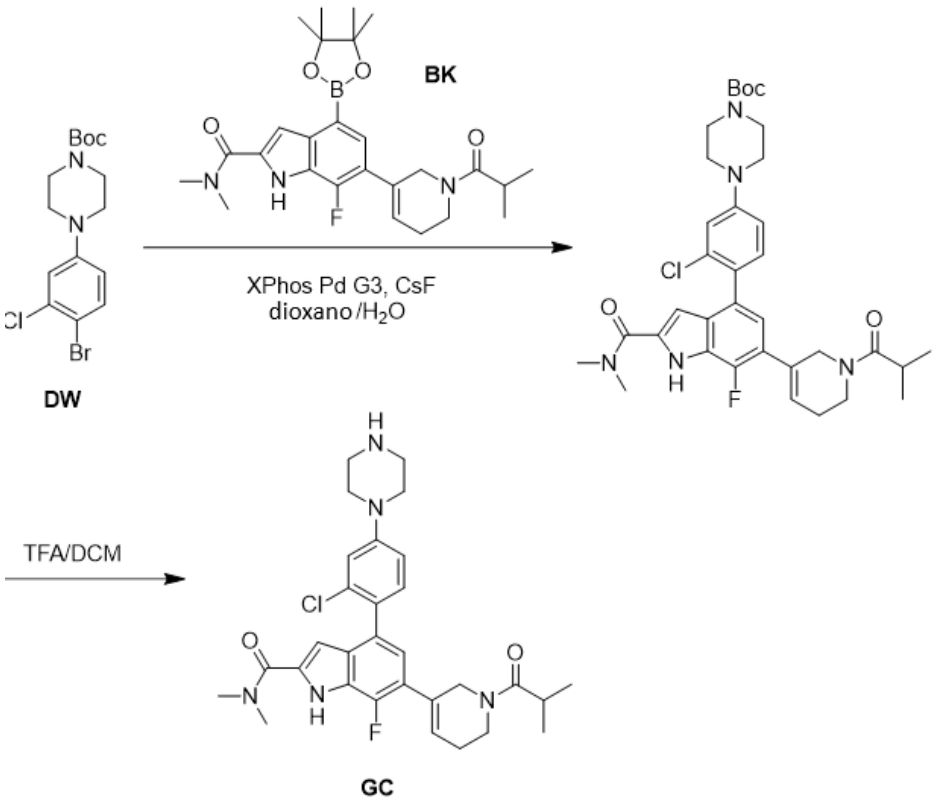
3-(4-(4-(4-(4-Bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio GB)



GA **GB**

[00390] A una solución de 1-(4-bromofenil)piperazina (274 mg, 986 μmol, CAS# 66698-28-0) en DMSO (2.5 mL) y THF (2.5 mL) se añadieron KOAc (290 mg, 2.96 mmol), HOAc (178 mg, 2.96 mmol, 169 μl) y 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (300 mg, 986 μmol, Intermedio GA). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después, se añadió $NaBH_3CN$ (155 mg, 2.46 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % FA) para dar el compuesto del título (120 mg, 22 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

4-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio GC)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(3-cloro-4-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)fenil)piperazina-1-carboxilato

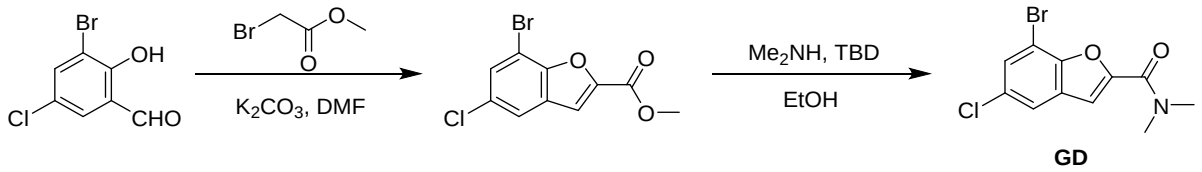
[00391] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-3-cloro-fenil)piperazina-1-carboxilato (300 mg, 799 μmol, Intermedio DW), 7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (386 mg, 799 μmol, Intermedio BK), CsF (364 mg, 2.40 mmol, 88.4 μl), y XPhosPd G3 (67.6 mg, 79.9 μmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (0.8 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (450 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* = 652.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00392] A una solución de terc-butilo 4-[3-cloro-4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2Hpiridin-5-il]-1H-indol-4-il]fenil]piperazina-1-carboxilato (400 mg, 613 μmol) en DCM (4 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición neutra) para dar el compuesto del título (170 mg, 47 % de

rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 552.1 (M+H)$^+$.

7-Bromo-5-cloro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio GD)



GD

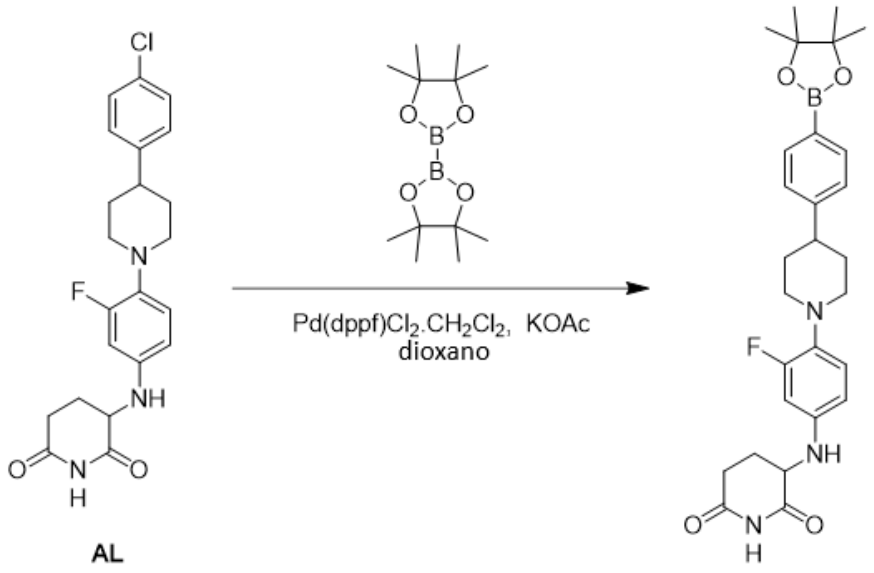
Paso 1 - 7-bromo-5-clorobenzofurano-2-carboxilato de metilo

[00393] A una solución de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (50.0 g, 212 mmol, CAS# 19652-32-5) en DMF (500 mL) se añadió K_2CO_3 (117 g, 849 mmol) y 2-bromoacetato de metilo (35.7 g, 233 mmol, CAS# 96-32-2). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1.00 l) y se extrajo con EtOAc (1.00 l × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1.00 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo = 10:1(1,00 l) para obtener el compuesto del título (38.0 g, 61 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 288.8(M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

Paso 2 - 7-Bromo-5-cloro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00394] A una solución de 7-bromo-5-clorobenzofurano-2-carboxilato de metilo (20.0 g, 69.1 mmol) en EtOH (200 mL) se añadió TBD (2.88 g, 20.7 mmol) y *N*-metilmetanamina (2 M, 52.0 mL), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH, y después se diluyó con EtOAc/agua = 1:1 (200 mL), se filtró para eliminar las materias insolubles, y el filtrado se extrajo con EtOAc (50.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo = 5:1 (100 mL) y se filtró para obtener el compuesto del título (16.0 g, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 303.8 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

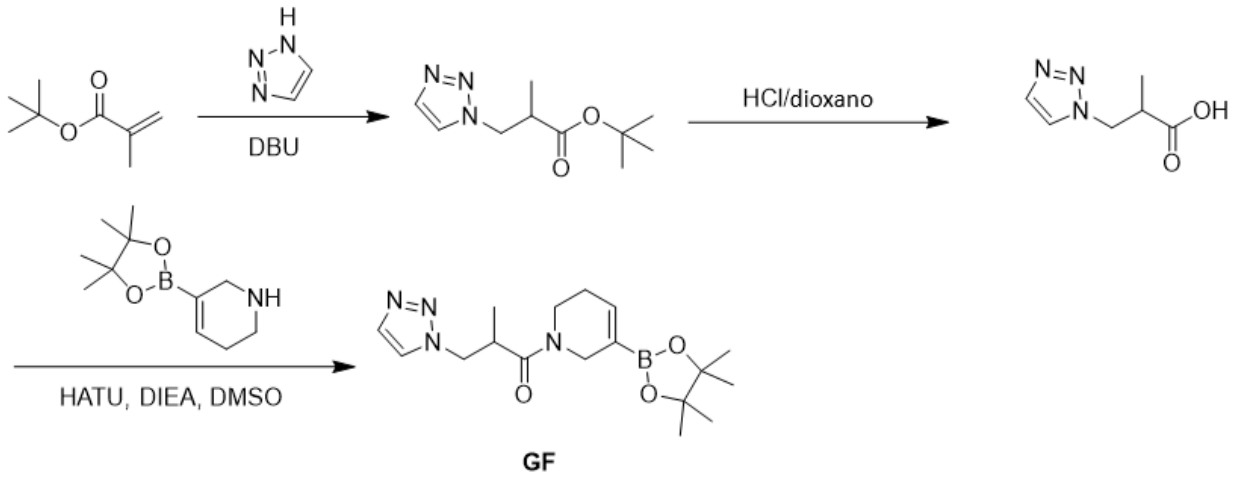
3-((3-Fluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GE)



AL GE

[00395] A una mezcla de 3-[4-[4-(4-bromofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-anilino]piperidina-2,6-diona (0.50 g, 1.1 mmol, Intermedio AL) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0.55 g, 2.2 mmol) en dioxano (2.0 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (89 mg, 0.11 mmol) y KOAc (0.21 g, 2.17 mmol). A continuación, la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=10:1 a 3:1) para dar el compuesto del título (0.30 g, 51 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 508.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.10 - 1.82 (m, 6H), 1.35 (s, 12H).

2-Metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio GF)



GF

Paso 1 - Terc-butilo 2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato

[00396] A una solución de terc-butilo metacrilato (10 g, 70.3 mmol, CAS# 585-07-9) y 1H-1,2,3-triazol (4.86 g, 70.3 mmol, CAS# 288-35-7) se añadió DBU (5.35 g, 35.2 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (3.5 g, 22 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z=212.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido 2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico

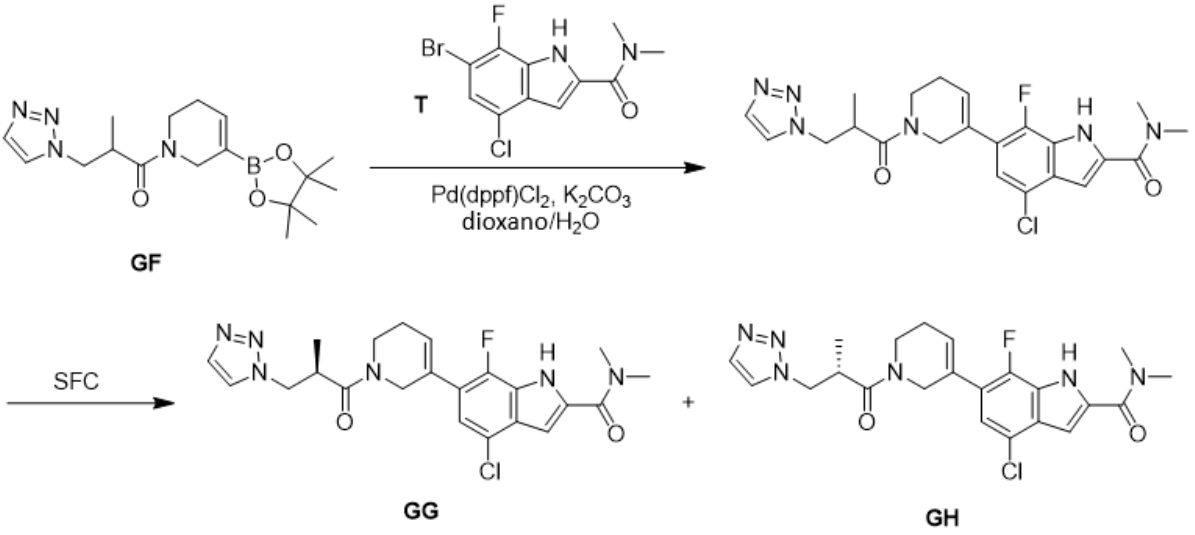
[00397] A una solución de terc-butilo 2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato (3.3 g, 16 mmol) en HCl/dioxano (45 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (3.5 g, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z=156.0 $(M + H)^+$.

Paso 3 - 2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona

[00398] A una mezcla de ácido 2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico (3 g, 19.3 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió HATU (11.0 g, 29.0 mmol) y DIEA (12.5 g, 96.7 mmol). A continuación, se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (4.75 g, 19.3 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio E) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL), se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4 g) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z=346.9 $(M + H)^+$.

(R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio GG) y (S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-

carboxamida (Intermedio GH)



[00399] Paso 1 - 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida

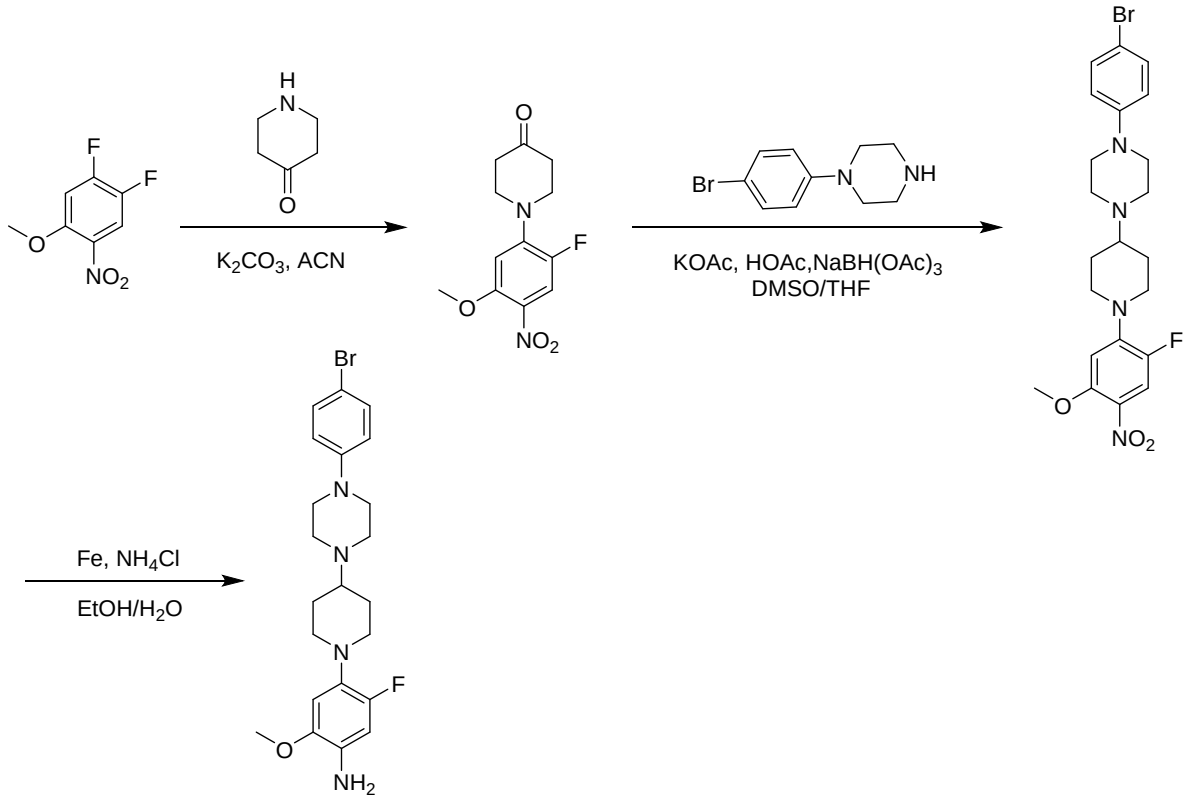
[00400] Una mezcla de 2-metil-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (1.50 g, 4.33 mmol, Intermedio GF) y 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.38 g, 4.33 mmol, Intermedio T) en dioxano (15 mL) y H_2O (0.3 mL) se añadió Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (354 mg, 433 μmol) y K_2CO_3 (1.20 g, 8.66 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1.1 g, 54 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 459.0 $(M+H)^+$.

[00401] Paso 2 - (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida y (S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00402] A una solución de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.1 g, 2.40 mmol) se aisló por columna: DAICEL CHIRALPAK IA(250mm × 30mm, 10um); fase móvil: [HEXANO-IPA(0.1 %IPAM)]; % de B:40 %, modo de elución isocrática para dar (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida) (400 mg) como sólido marrón y (S)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-

1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (460 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 459.0 (M+H)$^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

4-(4-(4-(4-Bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio GI)



GI

Paso 1 - 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-ona

[00403] A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (5 g, 26.4 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AQ), piperidin-4-ona (2.62 g, 26.4 mmol, CAS# 41661-47-6) en ACN (30 mL) se añadió K_2CO_3 (18.2 g, 132 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo para* dar el compuesto del título (5 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 269.1 (M+H)$^+$.

Paso 2 - 1-(4-Bromofenil)-4-(1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)piperazina

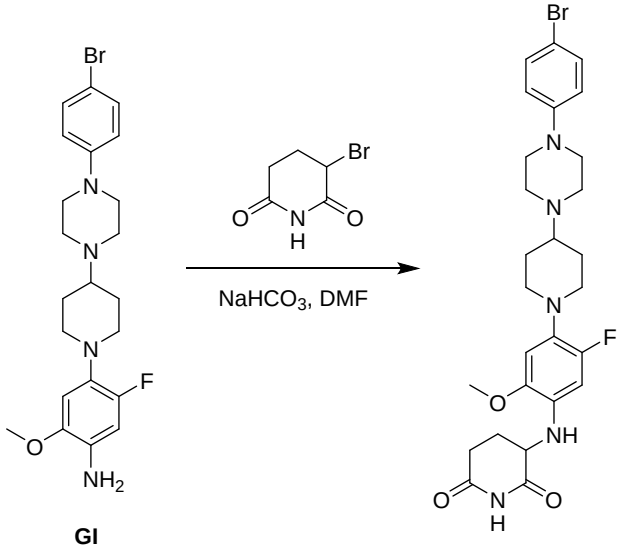
[00404] A una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-ona (500 mg, 1.86 mmol), 1-(4-bromofenil)piperazina (449 mg, 1.86 mmol, CAS# 66698-28-0) en DMSO (5 mL) y THF (5 mL) se añadió KOAc (548 mg, 5.59 mmol), AcOH (335 mg, 5.59 mmol, 320 µl) y tamices moleculares 4Å (500 mg, 1.00 mol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A continuación, a la mezcla se

añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.19 g, 5.59 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se apagó con agua (20 mL), se filtró y la torta filtrada dio el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=3/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 65 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 495.2 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 4-(4-4-(4-(Bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00405] A una solución de 1-(4-bromofenil)-4-(1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)piperazina (600 mg, 1.22 mmol) en EtOH (10 mL) y H_2O (5 mL) se añadió Fe (679 mg, 12.16 mmol) y NH_4Cl (650 mg, 12.1 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (500 mg, 89 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-(4-Bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GJ)

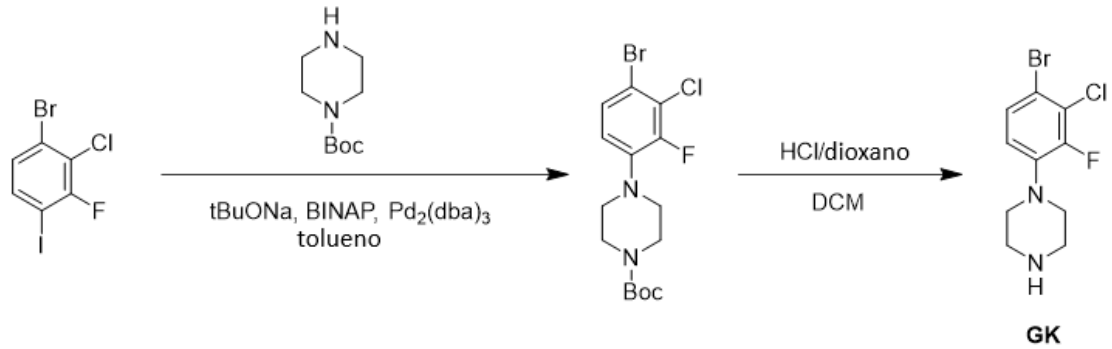


GI GJ

[00406] A una solución de 4-(4-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (500 mg, 1.08 mmol, Intermedio GI) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (621 mg, 3.24 mmol, CAS#62595-74-8) en DMF (10 mL) se añadió $NaHCO_3$ (453 mg, 5.40 mmol, 209 µl,). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (80 mg, 13 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 576.2 (M+H)

$^{+}$.

1-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazina (Intermedio GK)



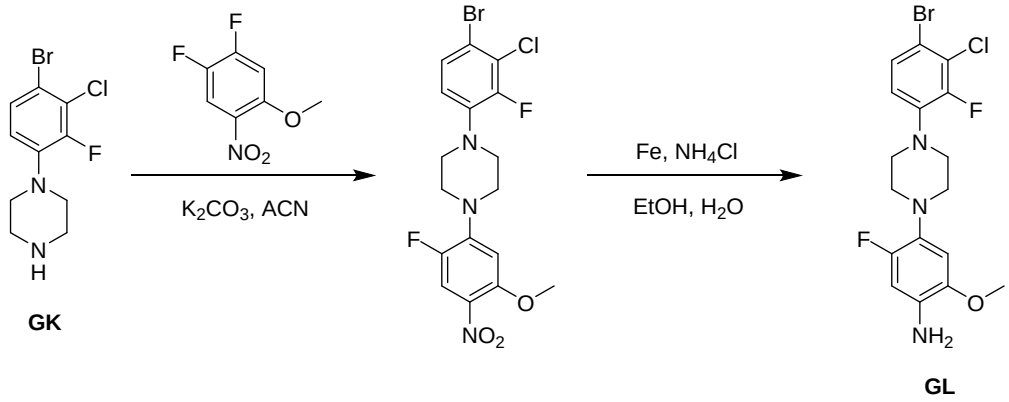
Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00407] A una solución de 1-bromo-2-cloro-3-fluoro4-benceno (4.8 g, 14.3 mmol CAS# 883499-24-9) y terc-butil piperazina-1-carboxilato (2.67 g, 14.3 mmol, CAS # 57260-71-2) en tolueno (50 mL) se añadió BINAP (891 mg, 1.43 mmol), tBuONa (2.75 g, 28.6 mmol), 4Å tamices moleculares (1 g), y $Pd_2(dba)_3$ (1.31 g, 1.43 mmol) a 25 ° C. A continuación, la mezcla se agitó a 90 ° C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 5/0) para dar el compuesto del título (2.8 g, 41 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 336.9 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 1-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazina

[00408] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (2.8 g, 7.1 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (6 M, 4.31 mL) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (2.5 g, HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 294.9 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio GL)



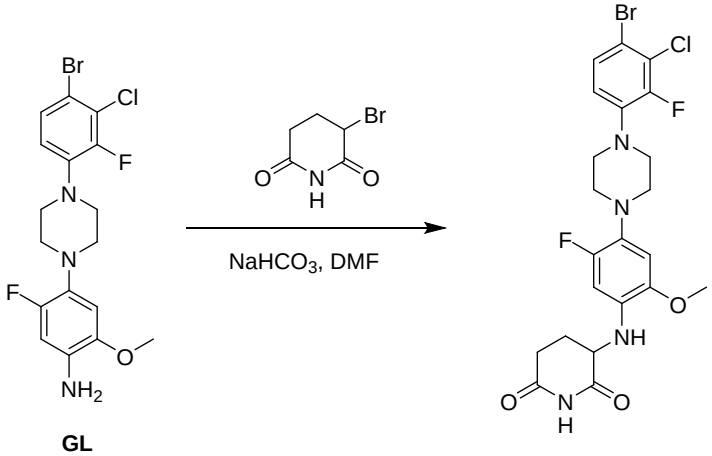
Paso 1 - 1-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

[00409] A una solución de 1-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazina (1.5 g, 4.9 mmol, 19 µL, HCl, Intermedio GK) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (860 mg, 4.55 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio AQ) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (3.14 g, 22.7 mmol) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50×3 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (300 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 461.9 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00410] A una solución de 1-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina (230 mg, 497 µmol) en EtOH (2 mL) y H_2O (2 mL) se añadió Fe (167 mg, 2.98 mmol) y NH_4Cl (266 mg, 4.97 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el licor de filtración se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (220 mg) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 431.8 $(M+H)^+$.

3-((4-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GM)

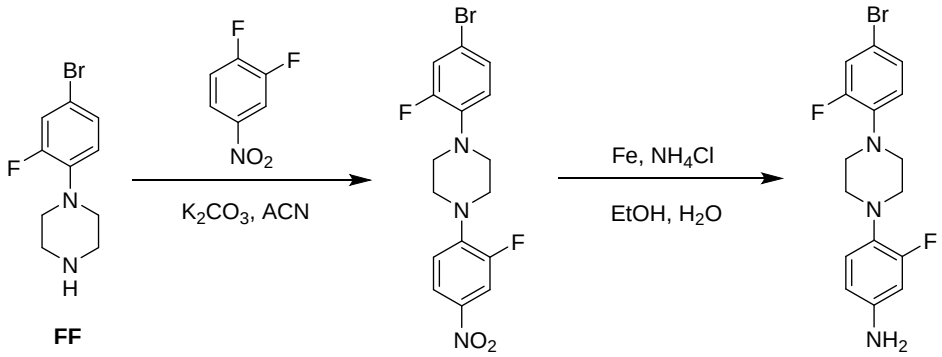


GL **GM**

[00411] A una solución de 4-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (200 mg, 462 µmol, Intermedio GL) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (107 mg, 555 µmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (77.7 mg, 924 µmol, 36.0 µl) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30×3 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (500 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1)

para dar el compuesto del título (180 mg, 69 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 545.0 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (Intermedio GN)



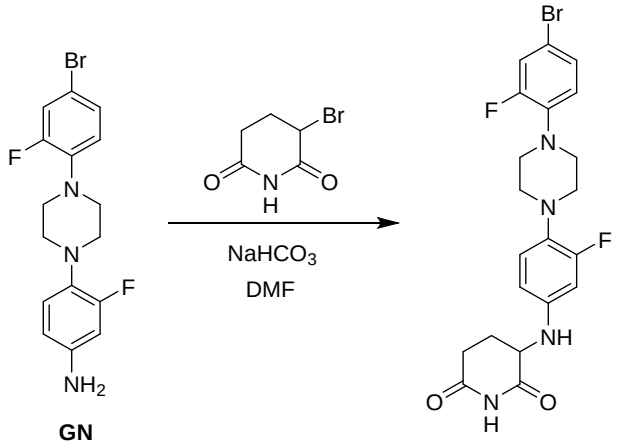
Paso 1 - 1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

[00412] Una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazina (2.00 g, 7.72 mmol, Intermedio FF), 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (2.46 g, 15.4 mmol, 1.71 mL, CAS# 369-34-6) y K_2CO_3 (3.20 g, 23.3 mmol) en ACN (20 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (1.40 g, 45 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 397.7 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina

[00413] Una solución de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina (1.40 g, 3.52 mmol), Fe (1.96 g, 35.2 mmol), y NH_4Cl (1.88 g, 35.2 mmol) en EtOH (140 mL) y H_2O (40 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completado, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (dd, *J* = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 6.39 - 6.27 (m, 2H), 5.06 - 4.92 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 4H).

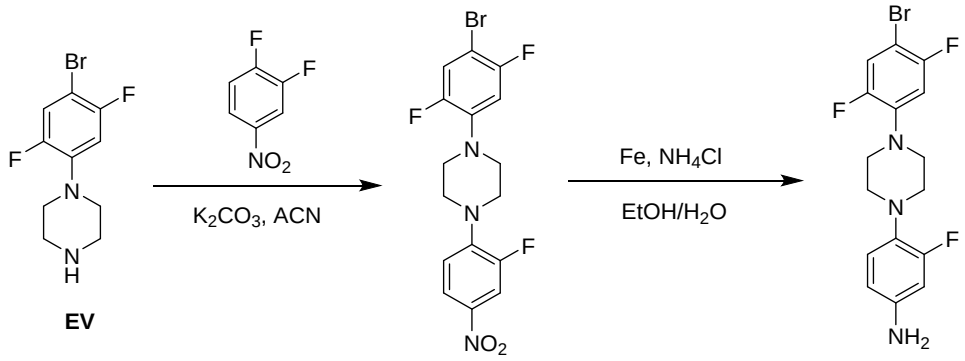
3-((4-(4-(4-Bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GO)



GN **GO**

[00414] Una solución de 4-(4-(4-bromo-2-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (800 mg, 2.17 mmol, Intermedio GN), 3-bromopiperidina-2,6-diona (834 mg, 4.35 mmol, CAS#62595-74-8) y $NaHCO_3$ (365 mg, 4.35 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico). A continuación, el producto en bruto se trituró con DCM a 25 °C durante 0.5 horas, después se filtró la mezcla y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (640 mg, 60% de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 479.1 $(M+H)^+$.

4-(4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (Intermedio GP)



EV **GP**

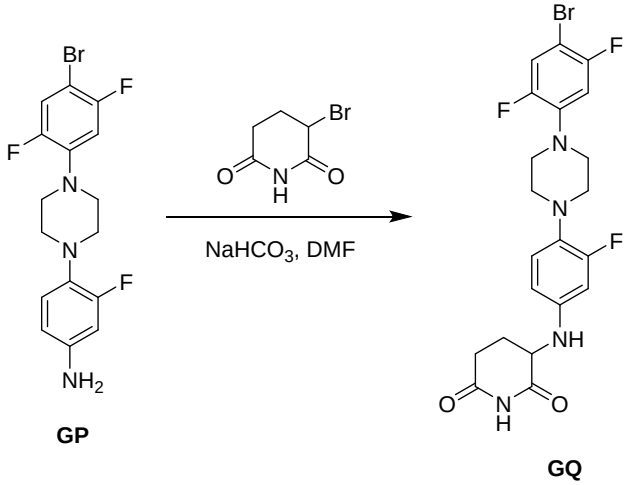
Paso 1 - 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

[00415] A una solución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazina (1.5 g, 4.78 mmol, HCl, Intermedio EV) en ACN (15 ml) se añadió K_2CO_3 (1.98 g, 14.3 mmol) y 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (913 mg, 5.74 mmol, 635 ml, CAS#368-34-6). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1.7 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 416.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina

[00416] A una solución de 1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina (1.7 g, 4.08 mmol) en EtOH (36 mL) y H_2O (12 mL) se añadió Fe (1.14 g, 20.4 mmol) y NH_4Cl (1.09 g, 20.4 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *al vacío.* El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.5 mg, 91 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 386.9 $(M+H)^+$.

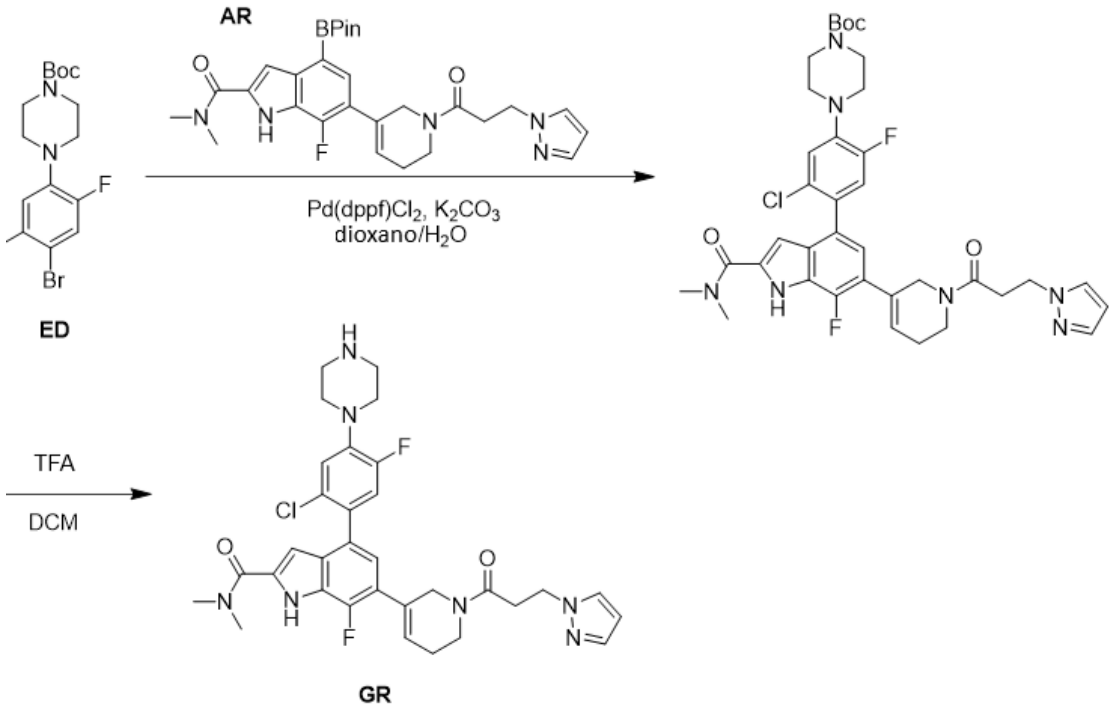
3-((4-(4-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GQ)



GP **GQ**

[00417] A una solución de 4-(4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoroanilina (1 g, 2.59 mmol, intermedio GP) en DMF (10 mL) se añadió $NaHCO_3$ (1.09 g, 12.9 mmol, 503 µl) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (596 mg, 3.11 mmol, CAS#62595-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 48 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (450 mg, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 497.0 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio GR)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato

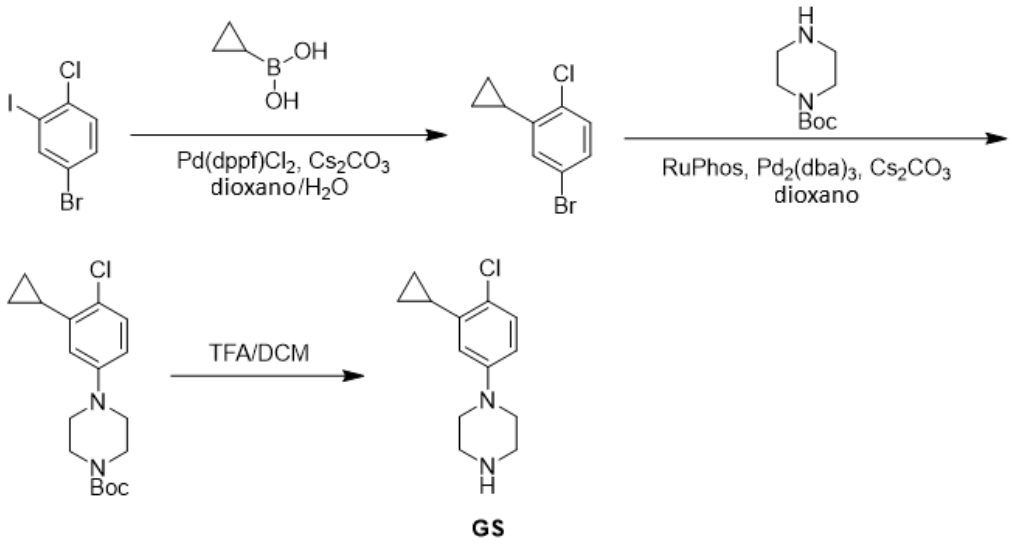
[00418] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)piperazina-1-carboxilato (700 mg, 1.78 mmol, Intermedio ED), 7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.05 g, 1.96 mmol, Intermedio AR), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (145 mg, 178 μmol) y K_2CO_3 (737 mg, 5.33 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=3/1 a acetato de etilo:THF=1/1) para dar el compuesto del título (1.0 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 722.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00419] A una solución de terc-butilo 4-[5-cloro-4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato (1.00 g, 1.38 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo N_2 para eliminar el disolvente. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (800 mg, 86 % de rendimiento, FA) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 622.2

$(M+H)^+$.

1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazina (Intermedio GS)



Paso 1 - 4-Bromo-1-cloro-2-ciclopropilbenceno

[00420] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-yodobenceno (5 g, 15.7 mmol, CAS# 774608-49-0), ácido ciclopropilborónico (1.35 g, 15.7 mmol, CAS# 411235-57-9), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.29 g, 1.58 mmol), y Cs_2CO_3 (15.4 g, 47.2 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (8 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1:0) para dar el compuesto del título (1.4 g, 83 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazina-1-carboxilato

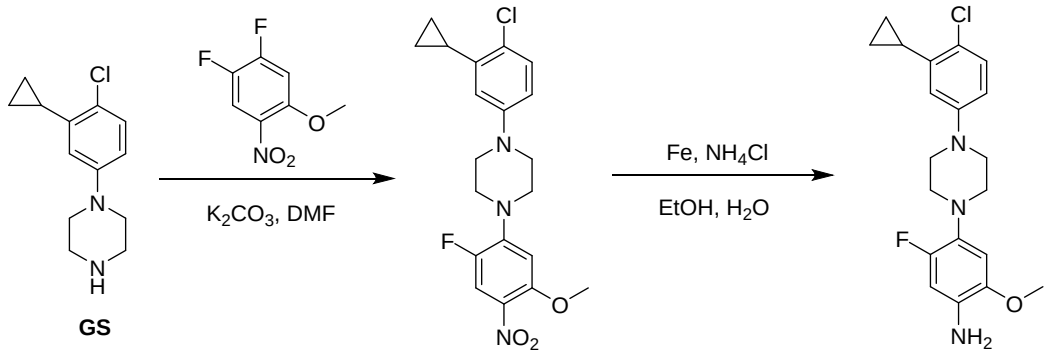
[00421] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-ciclopropil-benceno (1 g, 4 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (965 mg, 5.18 mmol, CAS#57260-71-6), Cs_2CO_3 (4.22 g, 12.9 mmol), RuPhos (202 mg, 432 μmol) y $Pd_2(dba)_3$ (198 mg, 216 μmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, 83 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 336.9 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazina

[00422] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 4.2

mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (4.67 g, 40.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (en condiciones de NH_4HCO_3 al 0.1%) para dar el compuesto del título (980 mg, 90 % de rendimiento) como aceite marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 236.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.34 (s, 8H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.10 - 0.93 (m, 2H), 0.66 (c, *J* = 5.2 Hz, 2H).

4-(4-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio GT)



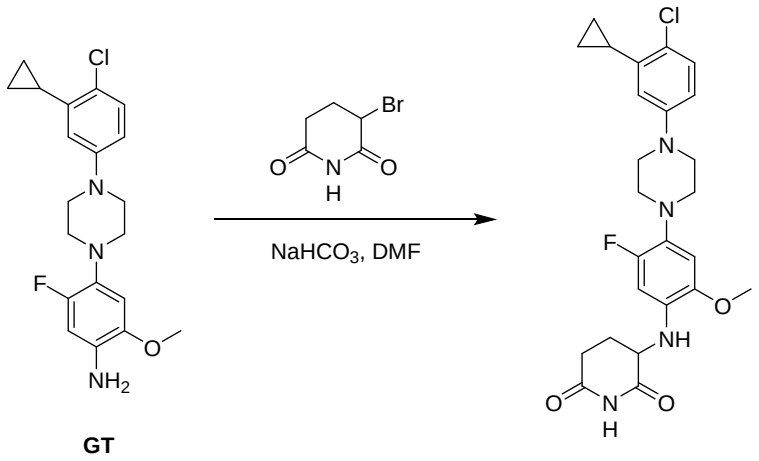
Paso 1 - 1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazina

[00423] A una solución de 1-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)piperazina (0.98 g, 4.14 mmol, Intermedio GS) en DMF (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1.72 g, 12.4 mmol) y 1.2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (783 mg, 4.14 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completado, el producto en bruto se trituró con H_2O (50 mL) a 0 °C durante 10 minutos para dar el compuesto del título (1.7 g, 94 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 405.8 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00424] A una solución de 1-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperazina (1.7 g, 4.19 mmol) en EtOH (20 mL) y H_2O (5 mL) se añadió NH_4Cl (2.24 g, 41.9 mmol) y Fe (2.34 g, 41.9 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.4 g) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 375.9 $(M+H)^+$.

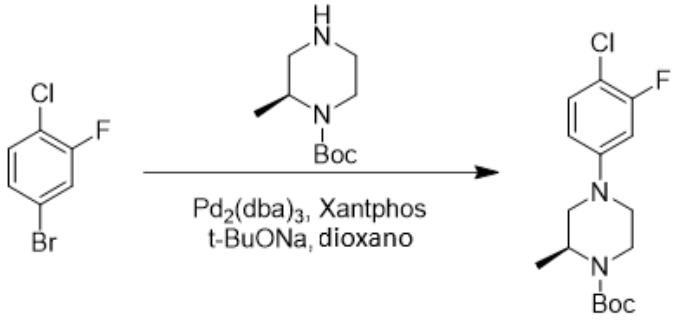
3-((4-(4-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio GU)



GT **GU**

[00425] A una solución de 4-[4-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (1.4 g, 3.7 mmol, Intermedio GT) en DMF (10 mL) se añadió $NaHCO_3$ (939 mg, 11.2 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (2.15 g, 11.17 mmol, CAS# 62595-74-8). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición de NH_4HCO_3 al 0.1 %) para dar el compuesto del título (1.1 g, 60 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 486.9 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.84 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.80 (ddd, *J* = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.92 (dq, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.75 - 0.69 (m, 2H).

Terc-butilo (S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpiperacina-1-carboxilato (Intermedio GV)

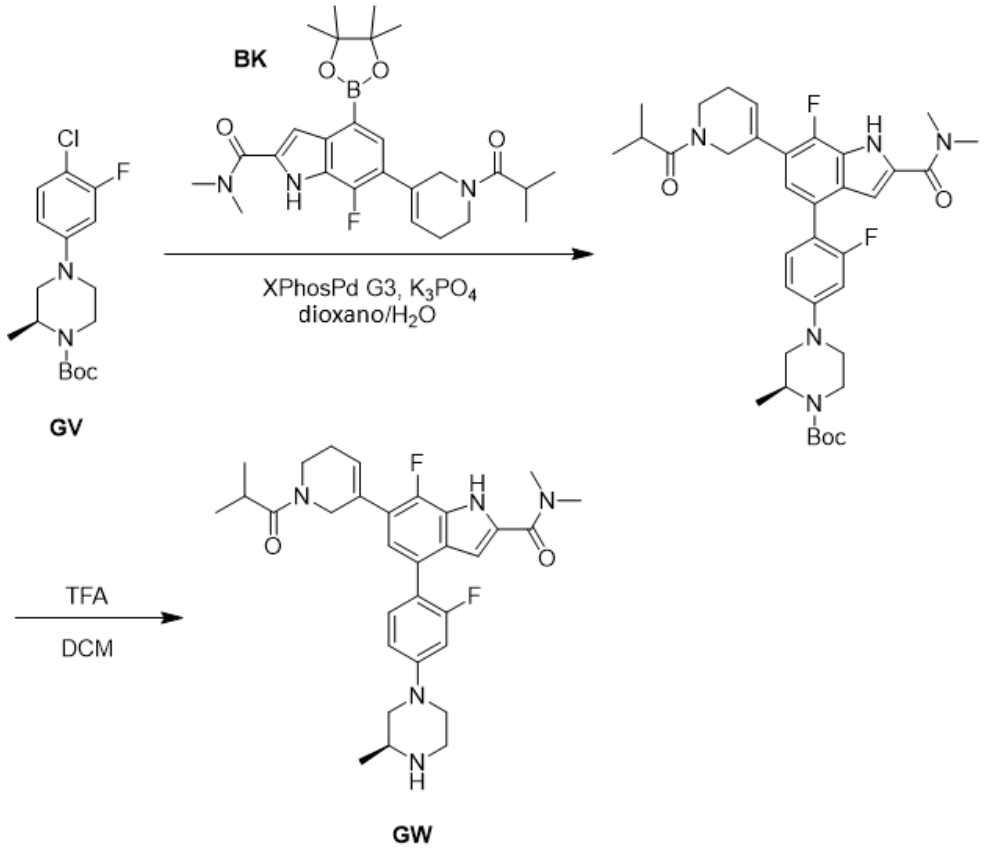


GV

[00426] A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (2.00 g, 9.55 mmol, CAS# 60811-18-9), terc-butilo (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2.10 g, 10.5 mmol, CAS# 170033-47-3) en dioxano (20.0 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (437 mg, 477 μmol), Xantphos (607 mg, 1.05 mmol) y tBuONa (2.75 g, 28.6 mmol). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez

completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20.0 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (2.70 g, 83 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 273.2 $(M-55)^+$.

(S)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio GW)



Paso 1 - Terc-butilo (S)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato

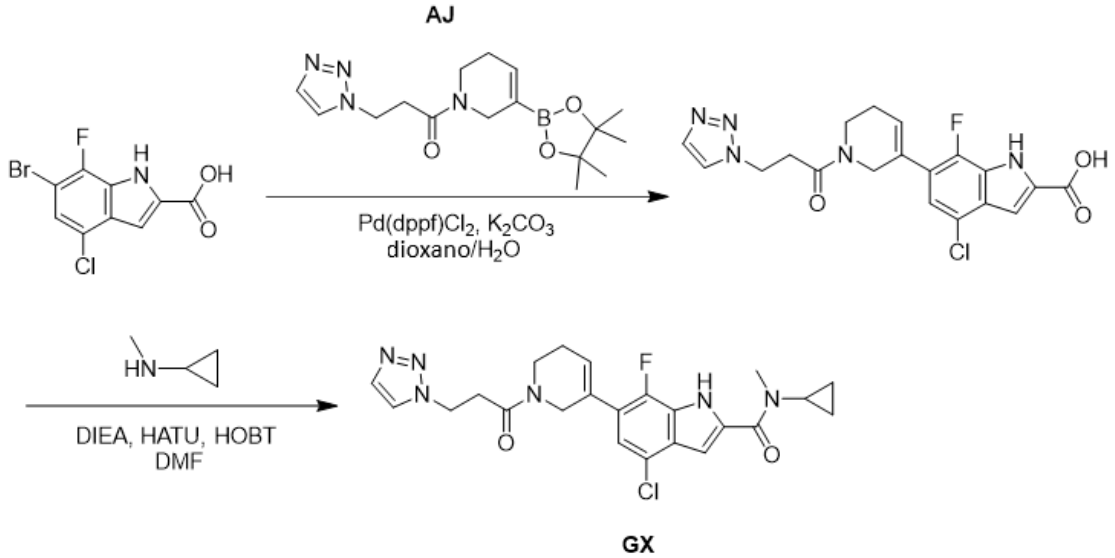
[00427] A una solución de terc-butilo (S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.52 mmol, Intermedio GV), 7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (808 mg, 1.67 mmol, Intermedio BK) en dioxano (6.00 mL) y H_2O (3.00 mL) se añadió K_3PO_4 (968 mg, 4.56 mmol) y XPhos Pd G3 (128 mg, 152 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 ×

50.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10.0 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (900 mg, 81 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 650.5 $(M+H)^+$.

Paso 2 - (S)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(3-metilpiperazin-1-il)fenil)-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00428] A una solución de terc-butilo (S)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato (900 mg, 1.39 mmol) en DCM (8.00 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol, 2,00 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (500 mg, 66 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 550.0 $(M+H)^+$.

6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N-ciclopropil-7-fluoro-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio GX)



Paso 1 - Ácido 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

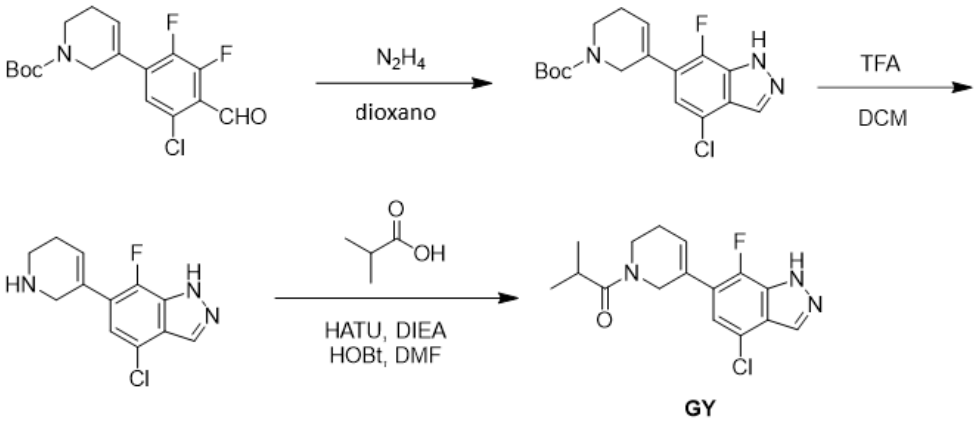
[00429] Se preparó una mezcla de ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (1 g, 3 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio T), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (1.14 g, 3.42 mmol, Intermedio AJ),

$Pd(dppf)Cl_2$ (250 mg, 341 μmol) y K_2CO_3 (1.42 g, 10.3 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se añadió HCl (1N) hasta que el pH = 7, después se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (900 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 418.0 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N-ciclopropil-7-fluoro-N-metil-1H-indol-2-carboxamida

[00430] A una solución de ácido 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (850 mg, 2.03 mmol) en DMF (20 mL) se añadió HATU (928 mg, 2.44 mmol), DIEA (1.31 g, 10.1 mmol, 1.77 mL), HOBt (412 mg, 3.05 mmol), y N-metilciclopropanamina (144 mg, 2.03 mmol, CAS# 5163-20-2). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (400 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 471.1 $(M+H)^+$.

1-(5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-metilpropan-1-ona (Intermedio GY)



GY

Paso 1 - Terc-butilo 5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00431] A una solución de terc-butilo 5-(5-cloro-2,3-difluoro-4-formil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 8.39 mmol, sintetizado mediante el paso 1-2 del Intermedio BY) en dioxano (30 mL) se añadió hidrazina (948 mg, 25.1 mmol, 1.07 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 80 ℃ durante 48 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (50 mL) a 25 ℃ y, a continuación, se filtró para obtener la solución de reacción bruta. La solución se diluyó con EA (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con 20 mL de salmuera y se secó con

Na_2SO_4. Se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 0 a 3: 1) para dar el compuesto del título (2.8 g, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 296.1 $(M-55)^+$.

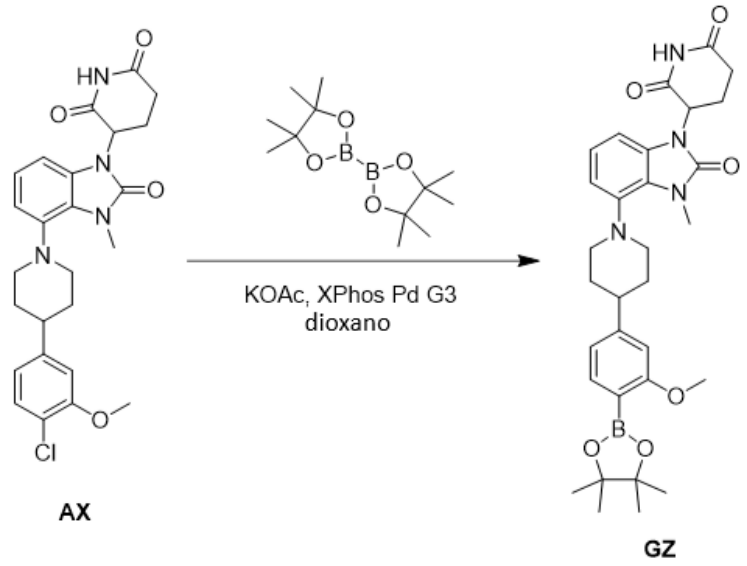
Paso 2 - 4-Cloro-7-fluoro-6-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indazol

[00432] A una solución de terc-butilo 5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (2.8 g, 8.0 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición NH_4HCO_3 al 0.1 %) para dar el compuesto del título (1.8 g, 85 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 252.1 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 1-(5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2-metilpropan-1-ona

[00433] A una solución de ácido 2-metilpropanoico (210 mg, 2.38 mmol, CAS# 79-31-2) en DMF (2 mL) se añadió HATU (664 mg, 1.75 mmol), HOBt (429 mg, 3.18 mmol) y DIEA (2.05 g, 15.8 mmol). A continuación, se añadió 4-cloro-7-fluoro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)-1H-indazol (400 mg, 1.59 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo agua (5 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (400 mg) como una goma marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 322.0 $(M+H)^+$.

3-[4-[4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (Intermedio GZ)

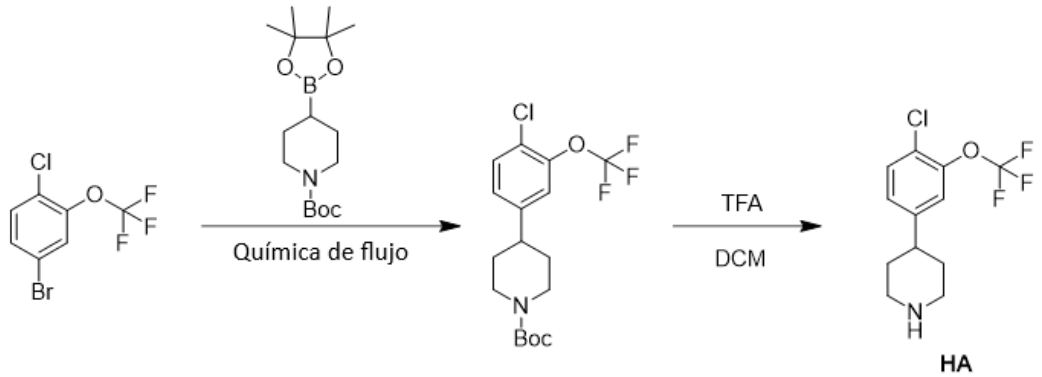


AX **GZ**

[00434] Una mezcla de 3-[4-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-1-piperidil]-3-metil-2-oxo-bencimidazol-1-il]piperidina-2,6-diona (180 mg, 373 μmol, Intermedio AX), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (379 mg, 1.49 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (31.6 mg, 37.3 μmol) y KOAc (110 mg, 1.12 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 5/0) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) m/z 575.2$(M+H)^+$.

4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina (Intermedio HA)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato

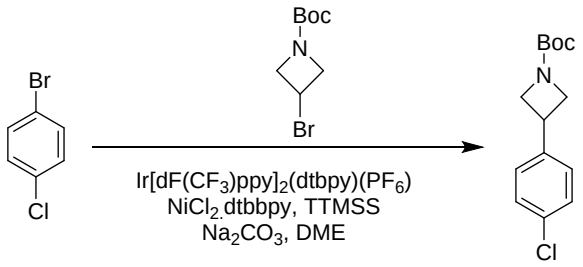
[00435] En un vial de 250 mL equipado con una barra de agitación, se añadió 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometoxi)benceno (3.5 g, 12.7 mmol, CAS# 406230-79-9), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidin-1-carboxilato (3.95 g, 12.7 mmol, CAS# 1048970-17-7) bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+) 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (142 mg, 127 μmol, CAS# 870987-63-6), dicloroníquel 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (252 mg, 635 μmol, CAS# 1034901-50-2) y morfolina (1.66 g, 19.0 mmol, 1.68 mL, CAS# 110-91-8) en DMF seco (150 mL). El vial se cerró herméticamente y se puso al aire. La solución de reacción se bombeó a través del reactor a un caudal de 300 μl min-1 (tiempo de residencia de 26.67 minutos), irradiando con una lámpara LED de 450 nm, con ventilador de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (2.9 g, 60 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.7 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidina

[00436] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato (500 mg, 1.32 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1.54 g, 1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del

título (400 mg) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 280.1 (M+H)$^+$.

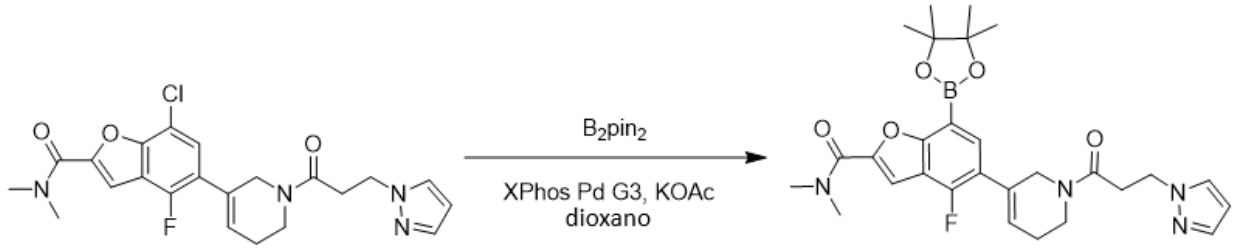
Terc-butilo 3-(4-clorofenil)azetidina-1-carboxilato (Intermedio HB)



HB

[00437] A una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (3.00 g, 15.8 mmol, CAS# 106-39-8) y *terc*-butil 3-bromoazetidina-1-carboxilato (4.81 g, 20.4 mmol, CAS# 1064194-10-0) en DME (60.0 mL) se añadió $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(176 mg, 157 μmol), $NiCl_2$.dtbbpy (93.6 mg, 235 μmol), TTMSS (3.90 g, 15.7 mmol) y Na_2CO_3 (3.32 g, 31.3 mmol). Después, la mezcla se agitó y se irradió con una lámpara LED azul de 10 W (a 3 cm de distancia) en atmósfera de N_2, con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 14 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (500 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EA (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente 0~15 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 ml/min) para dar el compuesto del título (3.5 g, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 212.1 (M+H)$^+$.

5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-N,N-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofurano-2-carboxamida (Intermedio HC)

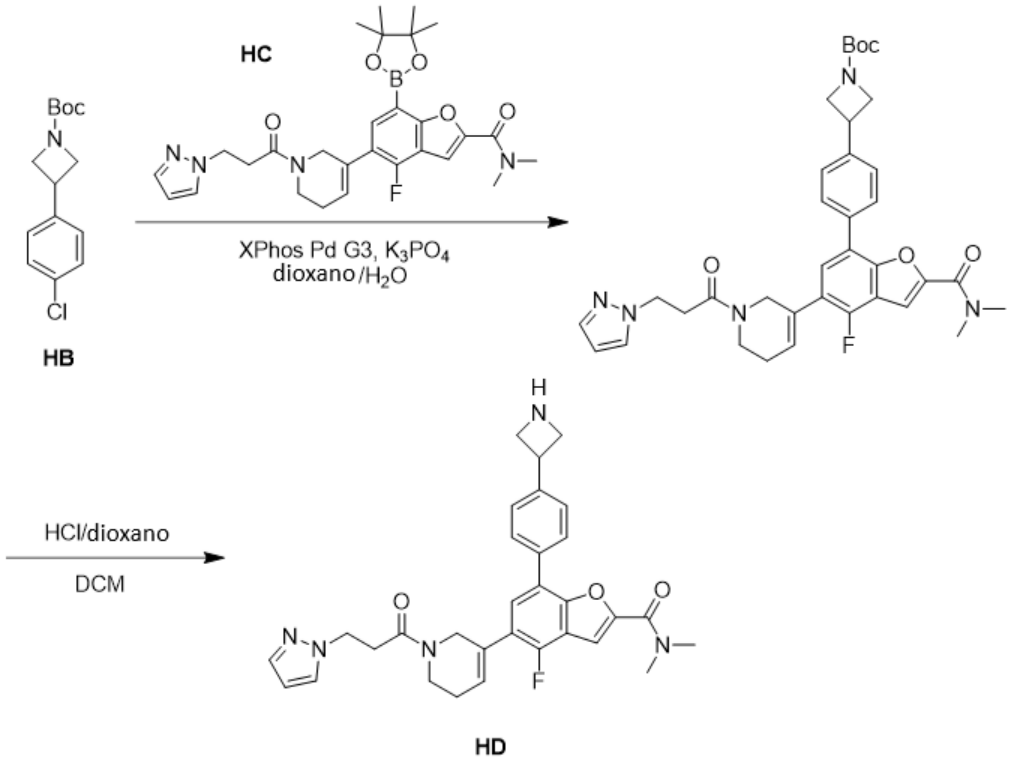


CH **HC**

[00438] A una solución de 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (3 g, 6.74 mmol, Intermedio CH) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8.56 g, 33.7 mmol) en dioxano (30 mL) se añadió KOAc (1.99 g, 20.2 mmol) y XPhos Pd G3 (570 mg, 674 μmol), después la mezcla se agitó a 60

°C durante 1 hora bajo N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente 30~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 30 mL/min) para obtener el compuesto del título (3.2 g, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 537.2 $(M+H)^+$.

5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(4-(azetidin-3-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (Intermedio HD)



Paso 1 - Terc-butilo 3-(4-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)azetidina-1-carboxilato

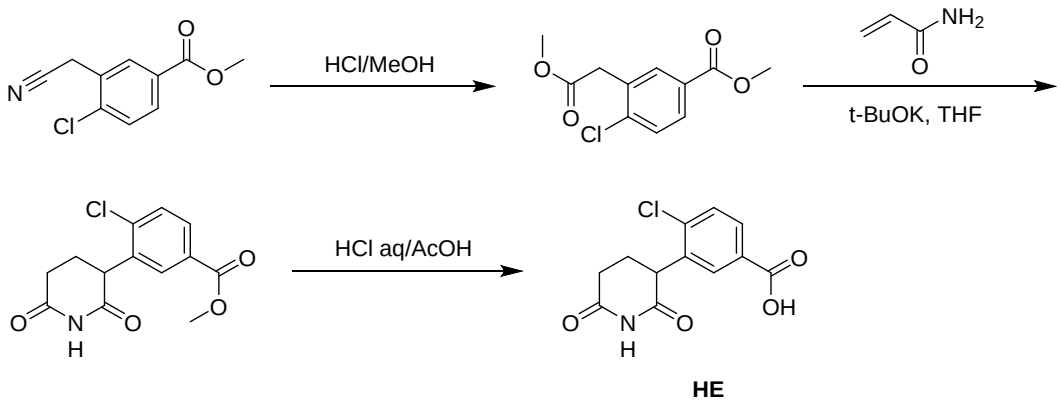
[00439] A una solución de *terc*-butilo 3-(4-clorofenil)azetidina-1-carboxilato (99.8 mg, 373 μmol, Intermedio HB) y 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-*N*,*N*-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-carboxamida (200 mg, 373 μmol, Intermedio HC) en dioxano (1.00 mL) y H_2O (0.10 mL) se añadió XPhos Pd G3 (32.0 mg, 37.3 μmol) y K_3PO_4 (237 mg, 1.12 mmol). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice

(ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de gradiente 0~50 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 10 mL/min) para dar el compuesto del título (130 mg, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 642.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(4-(azetidin-3-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida

[00440] A una solución de *terc*-butilo 3-(4-(5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-4-fluorobenzofurano-7-il)fenil)azetidina-1-carboxilato (130 mg, 203 μmol) en DCM (1.00 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 910 μl), después se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, HCl) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 542.2 $(M+H)^+$.

Ácido 4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoico (Intermedio HE)



Paso 1 - 4-cloro-3-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo

[00441] Una solución de 4-cloro-3-(cianometil)benzoato de metilo (10.0 g, 47.7 mmol, CAS# 872091-83-3) en HCl/MeOH (4 M, 100 mL) se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se diluyó con EA (100 mL), se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (12.0 g) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

Paso 2 - 4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoato de metilo

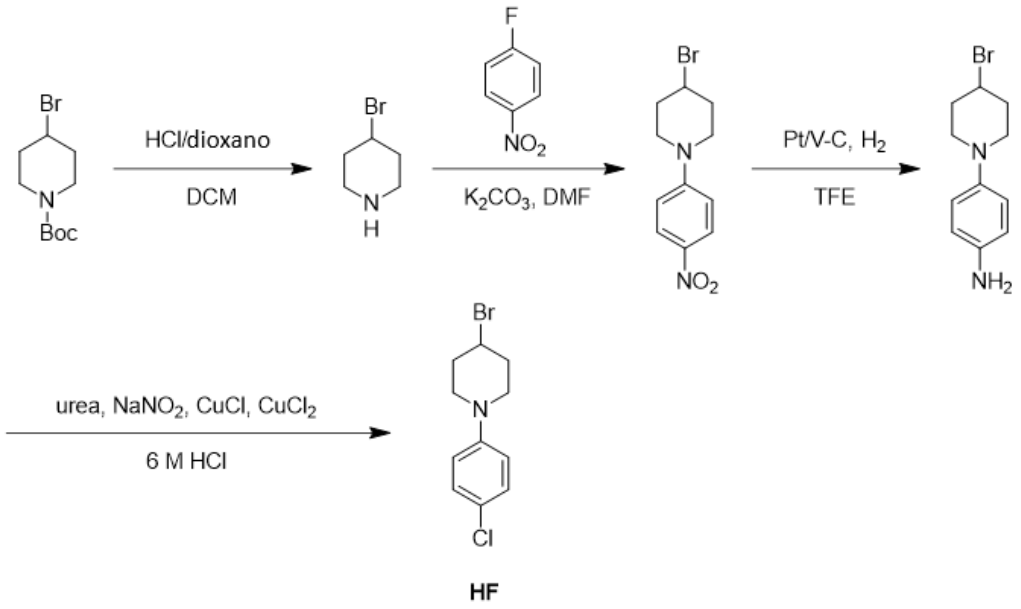
[00442] A una mezcla de 4-cloro-3-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo (9.76 g, 40.2 mmol) y acrilamida (2.86 g, 40.2 mmol, 2.78 mL, CAS# 9003-05-8) en THF (100 mL) se añadió *t*-BuOK (1.0 M, 44.2 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla se añadió a NH_4Cl acuoso (400 mL) a 0 °C lentamente, después se extrajo con EA (60.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo y

se trituró con EA (30.0 mL) a 25 °C durante 10 minutos, después se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (7.37 g, 59 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 282.1 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.95 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 - 2.71 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H).

Paso 3 - Ácido 4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoico

[00443] Una mezcla de 4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoato de metilo (3.0 g, 10.7 mmol) en HCl (30.0 mL) y AcOH (30.0 mL) se agitó a 60 °C durante 2.5 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró, después se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición de HCl ac. $NaHCO_3$ a 0 °C. Después, la mezcla se concentró y se diluyó con DMSO (20.0 mL) para dar la solución del residuo. La solución se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm, 10 um); fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 12 %-42 % B durante 15 minutos) y después se trituró con ACN (10.0 mL) a 20 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtración se disolvió con DMSO (2.0 mL), se añadió a agua (40.0 mL), se filtró y la torta de filtración se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.04 g, 34 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 268.1 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.72 - 12.47 (m, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.34 (dq, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H).

4-Bromo-1-(4-clorofenil)piperidina (Intermedio HF)



HF

Paso 1 - 4-Bromopiperidina

[00444] A una solución de terc-butilo 4-bromopiperidina-1-carboxilato (10 g, 37.8 mmol, CAS# 180695-79-8) en DCM (100 mL) se añadió HCl/dioxano (1.5 M, 25.2 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (15 g) en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.62 – 4.45 (m, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.07 -1.94 (m, 2H).

Paso 2 - 4-Bromopiperidina

[00445] Una mezcla de 4-bromopiperidina (15 g, 91.4 mmol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (11.7 g, 83.1 mmol, 8.82 mL, CAS# 350-46-9), y K_2CO_3 (34.5 g, 249 mmol) en DMF (150 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 285.0 (M+H)$^+$.

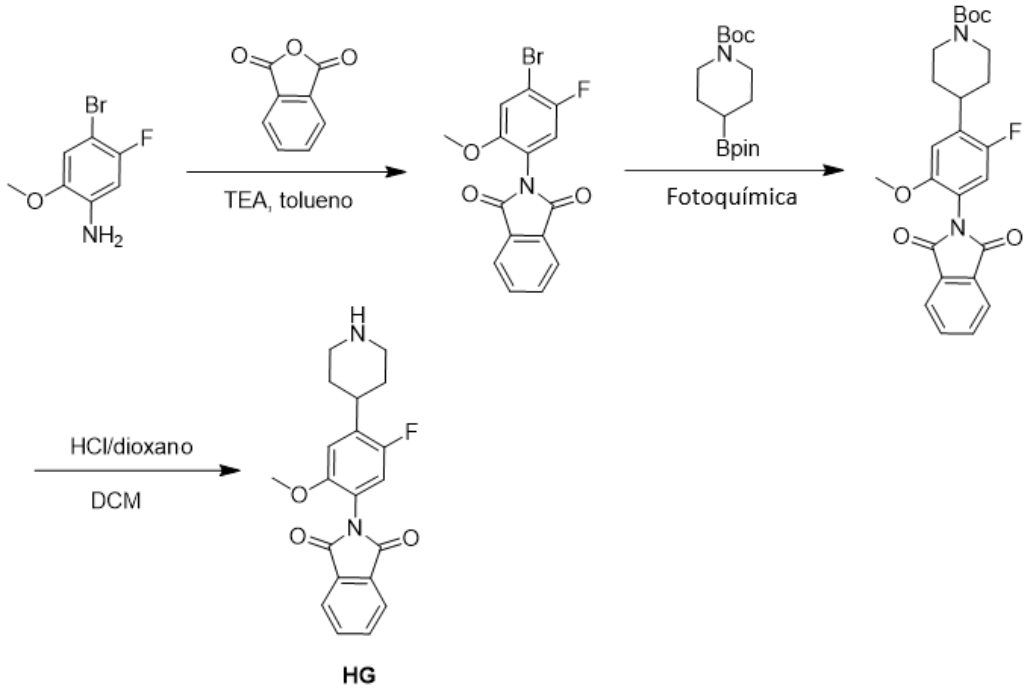
Paso 3 - 4-(4-Bromopiperidin-1-il)anilina

[00446] Una mezcla de 4-bromo-1-(4-nitrofenil) piperidina (2 g, 7 mmol) y Pt/V-C (1 g, 7 mmol) en THF (20 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2 (15 psi). Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 20 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (1 g, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 255.04 (M+H)$^+$.

Paso 4 - 4-Bromo-1-(4-clorofenil)piperidina

[00447] Una mezcla de 4-(4-bromo-1-piperidil)anilina (1 g, 3.92 mmol) y $NaNO_2$ (376 mg, 5.46 mmol) en HCl a -30 °C se agitó durante 0.5 horas. A continuación se añadió urea (155 mg, 2.59 mmol, 139 µl), CuCl (566 mg, 5.72 mmol, 136 µl), y $CuCl_2$ (769 mg, 5.72 mmol) y la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, Después la mezcla se agitó a -30~60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano etílico (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 73 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 273.7 (M+H)$^+$.

2-(5-Fluoro-2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolina-1,3-diona (Intermedio HG)



HG

Paso 1 - 2-(4-Bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

[00448] A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxianilina (23.5 g, 106 mmol, CAS# 330794-03-1) e isobenzofurano-1,3-diona (15.8 g, 106 mmol, CAS# 85-44-9) en tolueno (400 mL) se añadió TEA (10.8 g, 106 mmol, 14.8 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 110 ℃ durante 12 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto, que se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=50:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (25.34 g, 68 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 350.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato

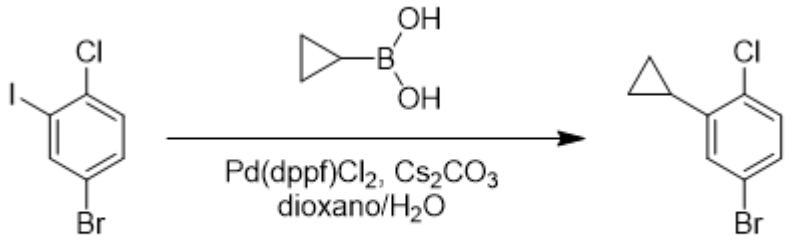
[00449] A una solución de 2-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (25.3 g, 72.3 mmol) y terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piperidina-1-carboxilato (27.0 g, 86.8 mmol, CAS# 1048970-17-7) en DMF (150 mL) y se añadió 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolina (9.46 g, 108 mmol), bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+);hexafluorofosfato de 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (811 mg, 723 μmol) y dicloroniquel de 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina (1.44 g, 3.62 mmol). A continuación, la mezcla se agitó y se irradió con una lámpara LED de 455 nm (a 3 cm de distancia) mediante reacción en flujo, con agua de refrigeración para mantener la temperatura de reacción a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar el filtrado como residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (22.4 g, 67 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 399.1

(M-55)$^+$.

Paso 3 - 2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolina-1,3-diona

[00450] A una solución de terc-butilo 4-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato (30.9 g, 67.9 mmol) en DCM (300 mL) y se añadió HCl/dioxano (8 M, 100 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (28.6 g, HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 355.1 (M+H)$^+$.

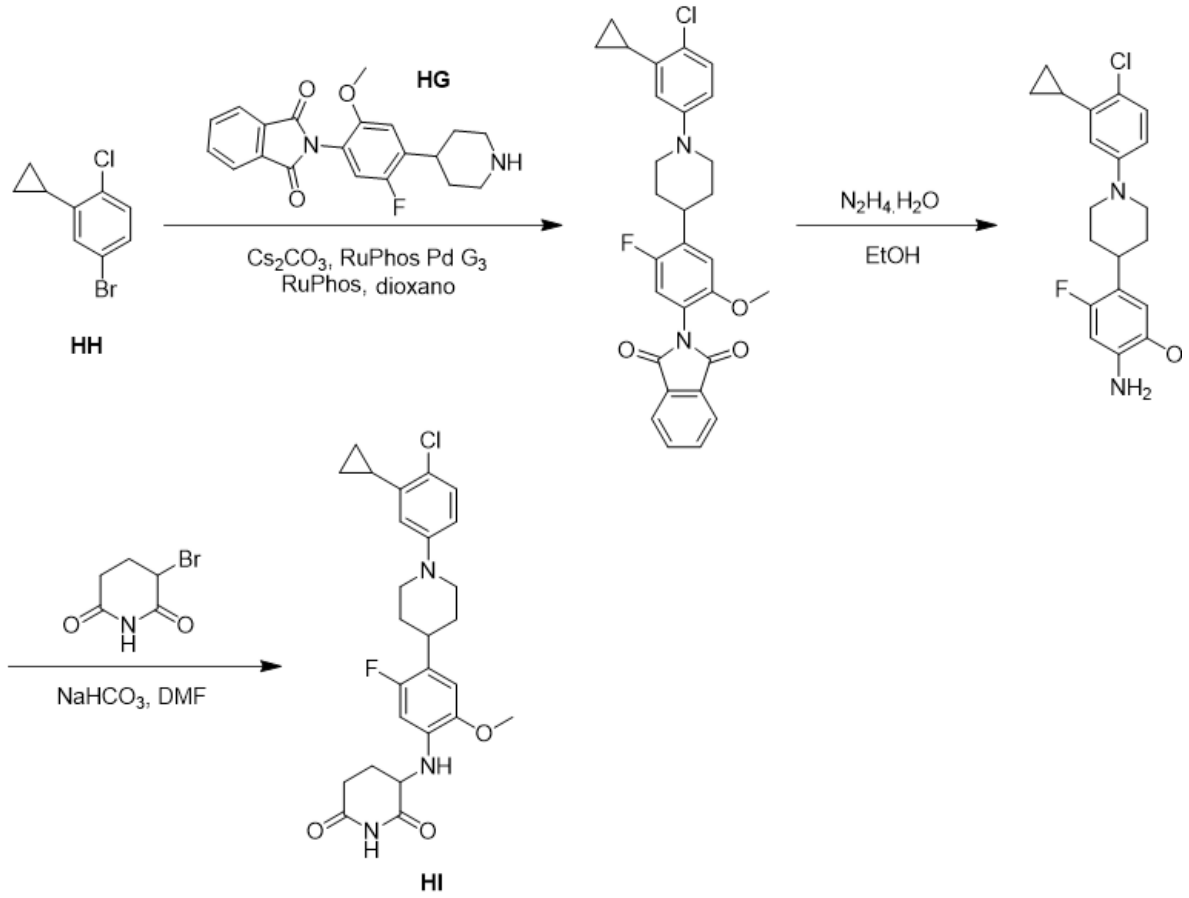
4-Bromo-1-cloro-2-ciclopropilbenceno (Intermedio HH)



HH

[00451] Una mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-yodo-benceno (5.00 g, 15.8 mmol, CAS# 774608-49-0), ácido ciclopropilborónico (1.35 g, 15.8 mmol, CAS# 411235-57-9), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.29 g, 1.58 mmol), y Cs_2CO_3 (15.4 g, 47.3 mmol) en dioxano (40.0 mL) y H_2O (8.00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=1:0) para dar el compuesto del título (2.40 g, 66 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

3-((4-(1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio HI)



Paso 1 - 2-(4-(1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

[00452] A una mezcla de 2-[5-fluoro-2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]isoindolina-1,3-diona (1.69 g, 4.32 mmol, HCl, Intermedio HG) y 4-bromo-1-cloro-2-ciclopropilbenceno (1.00 g, 4.32 mmol Intermedio HH) en dioxano (20.0 mL) se añadió RuPhos (202 mg, 0.43 mmol), RuPhos Pd G3 (361 mg, 0.432 mmol) y Cs_2CO_3 (4.22 g, 13.0 mmol). A continuación, la mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó por MPLC(SiO_2, PE:EA=10:1 a 5:1) para dar el compuesto del título (660 mg, 24 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 505.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 4-(1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

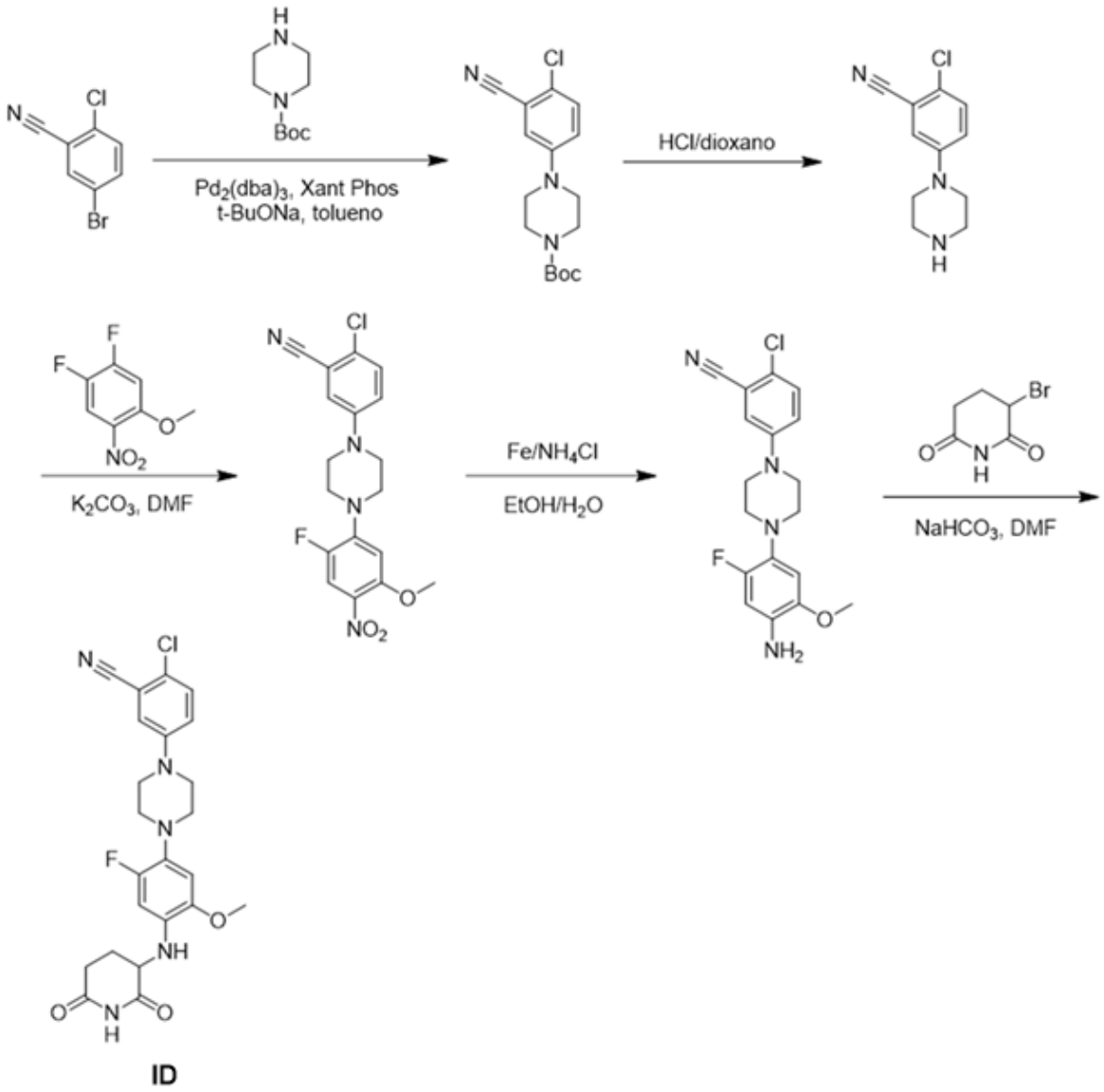
[00453] A una solución de 2-[4-[1-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)-4-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-fenil]isoindolina-1,3-diona (360 mg, 713 μmol) en EtOH (5.00 mL) y se añadió $N_2H_4.H_2O$ (437 mg, 7.41 mmol, 423 μL, 85 % de solución), se agitó la mezcla a 50 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (5.00 mL) a 0 °C, y después la mezcla se extrajo con EA (10mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 3), se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (510 mg) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 375.3 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(1-(4-cloro-3-ciclopropilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00454] A una solución de 4-[1-(4-cloro-3-ciclopropil-fenil)-4-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (510 mg, 1.36 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (261 mg, 1.36 mmol) en DMF (10.0 mL) se añadió $NaHCO_3$ (229 mg, 2.72 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se extrajo con EA 20mL (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (200 mg, 25 % de rendimiento, FA) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 486.3 $(M+H)^+$.

2-Cloro-5-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)benzonitrilo (Intermedio ID)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-cianofenil)piperazin-1-carboxilato

[00455] Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-benzonitrilo (5 g, 20 mmol, CAS# 57381-44-9), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (4.30 g, 23.1 mmol, CAS# 57260-71-6), Xantphos (1.60 g, 2.77 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.27 g, 1.39 mmol) y t-BuONa (3.11 g, 32.4 mmol) en tolueno (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 115 °C durante 5 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 5/0) para dar el compuesto del título (5.77 g, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 266.1 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 2-Cloro-5-(piperazin-1-il)benzonitrilo

[00456] Una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-ciano-fenil)piperazina-1-carboxilato (2.5 g, 7.77

mmol) en HCl/dioxano (2 M, 20 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.5 g, HCl) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 222.0 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 2-Cloro-5-(4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperazin-1-il)benzonitrilo

[00457] A una solución de 2-cloro-5-piperazin-1-il-benzonitrilo (2.5 g, 11.3 mmol) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (2.13 g, 11.3 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K_2CO_3 (4.68 g, 33.8 mmol) y se agitó a 90 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (150 mL) y se agitó durante 0.5 horas. El producto en bruto se trituró con H_2O a 25 °C durante 0.5 horas, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (1.6 g, 33 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 391.0 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 5-(4-(4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-clorobenzonitrilo

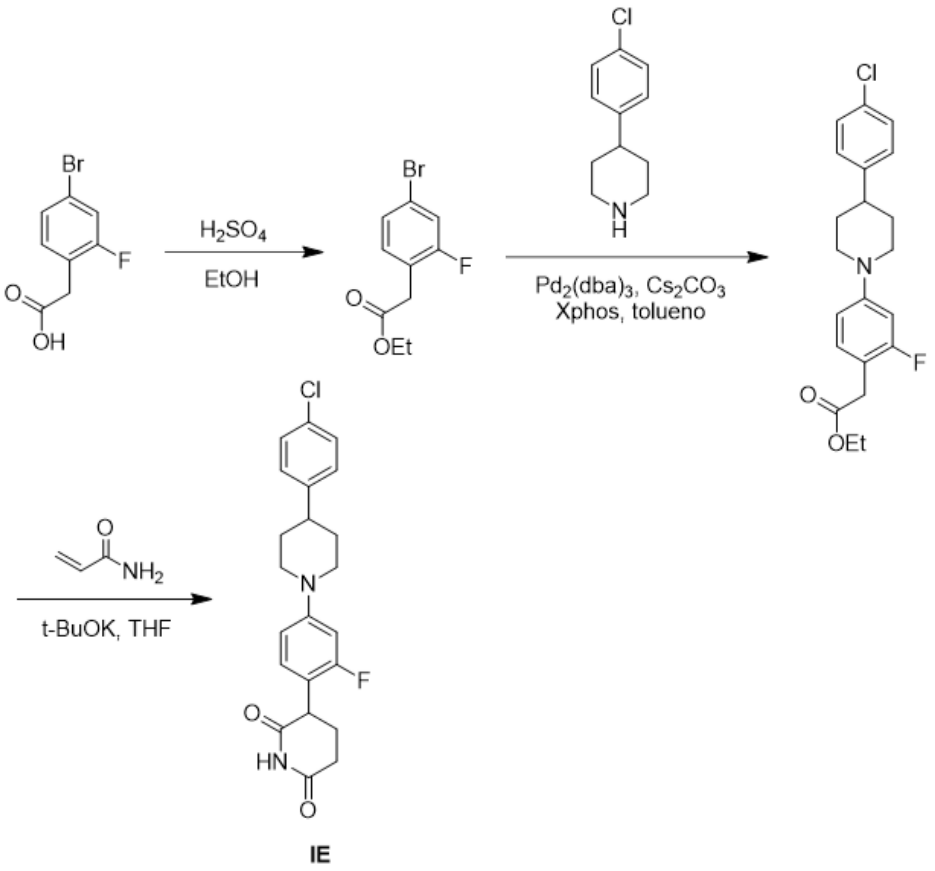
[00458] A una solución de 2-cloro-5-[4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperazin-1-il]benzonitrilo (1.6 g, 4.09 mmol) en EtOH (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió Fe (1.60 g, 28.7 mmol) y NH_4Cl (1.53 g, 28.7 mmol) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar el filtrado. El filtrado se diluyó con H_2O (50 mL), después se añadió $NH_3.H_2O$ para ajustar el pH a 8, y se extrajo con EA (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1.5 g) como sólido púrpura. LC-MS (ESI^+) *m/z* 360.9 $(M+H)^+$.

Paso 5 - 2-Cloro-5-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)benzonitrilo

[00459] A una solución de 5-[4-(4-amino-2-fluoro-5-metoxi-fenil)piperazin-1-il]-2-cloro-benzonitrilo (800 mg, 2.22 mmol) en DMF (15 mL) se añadió $NaHCO_3$ (745 mg, 8.87 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (1.70 g, 8.87 mmol, CAS# 62595-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 mL) y se extrajo con EA (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/EA=1/0 a 5/1) para obtener el compuesto del título (600 mg, 4 % de rendimiento) como sólido marrón negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 472.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 5.2, 6.8, 12.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.80 (ddd, *J* = 5.2, 13.2, 18.0, 1H), 2.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H).

3-((4-(4-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-

diona (Intermedio IE)



IE

Paso 1 - 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo

[00460] A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (5.00 g, 21.4 mmol, CAS# 114897-92-6) en EtOH (50 mL) se añadió H_2SO_4 (2.53 g, 25.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completado, se añadió solución saturada. Se añadió solución de Na_2CO_3 a la mezcla hasta que el pH = 6, después se extrajo la mezcla con diclorometano (3×60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (5.4 g, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.58 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.15 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Paso 2 - 4-(4-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

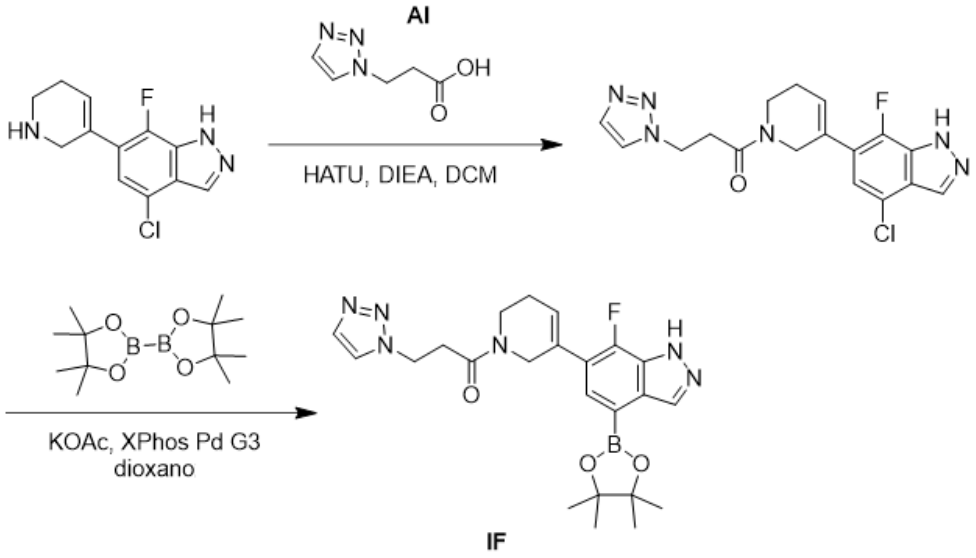
[00461] Una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo (1.5 g, 5.8 mmol), 4-(4-clorofenil)piperidina (1.12 g, 5.75 mmol, CAS# 26905-02-2), $Pd_2(dba)_3$ (263 mg, 287 μmol), XPhos (273 mg, 574 μmol) y Cs_2CO_3 (5.62 g, 17.2 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres

veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1 g, 44 % de rendimiento) como sólido blanquecino. LC-MS (ESI^+) *m/z* 376.8 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 3-((4-(4-(4-Bromo-2-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00462] A una solución de 2-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorofenil)acetato de etilo (800 mg, 2.13 mmol), acrilamida (302 mg, 4.26 mmol, CAS# 9003-05-8) en THF (10 mL) se añadió tBuOK (262 mg, 2.34 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 1/1, DCM: EA = 3:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC-MS (ESI^+) *m/z* 401.1 $(M+H)^+$.

1-(5-(7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (Intermedio IF)



Paso 1 - 1-(5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona

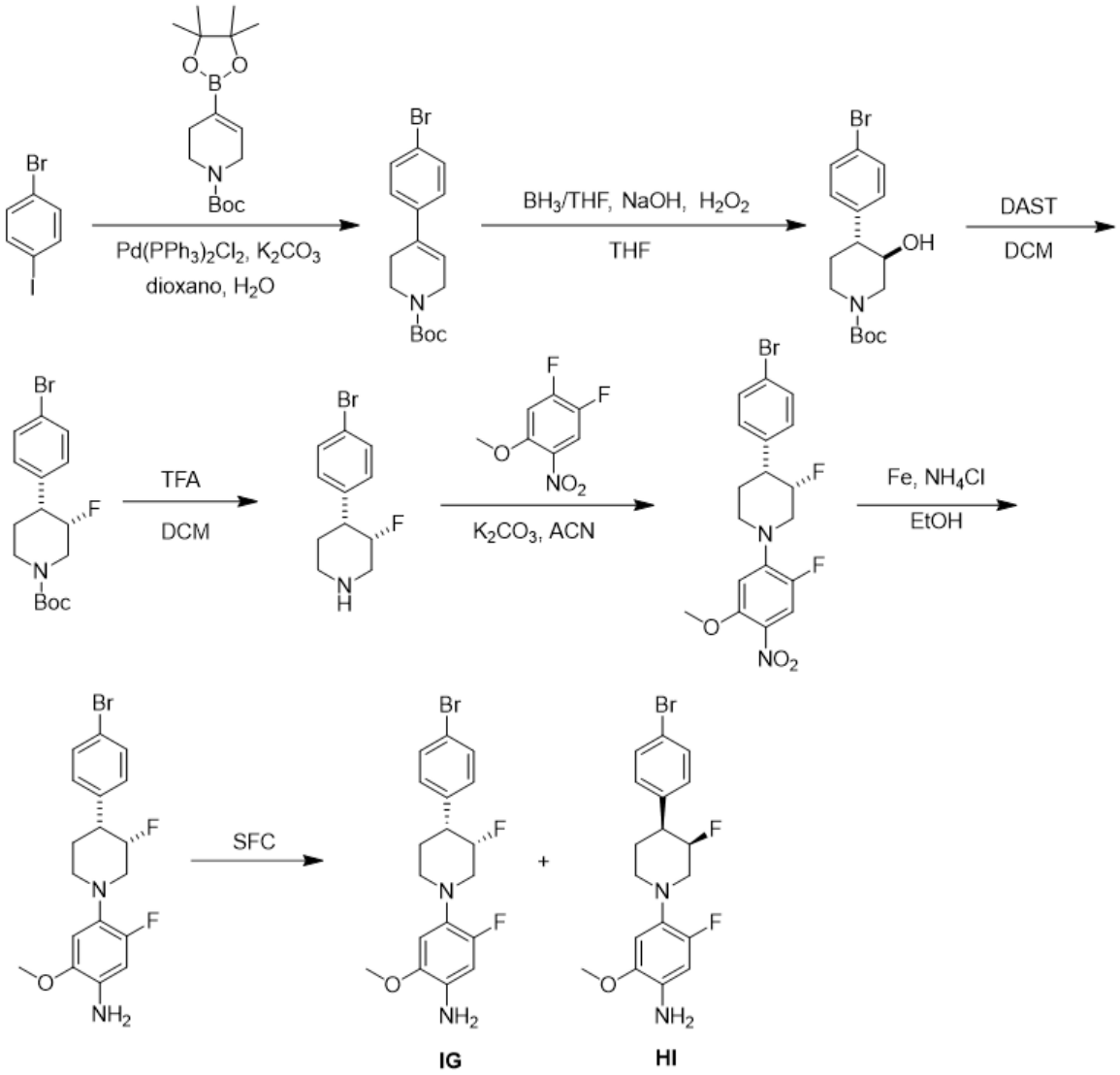
[00463] A una solución de ácido 3-(triazol-1-il)propanoico (1.11 g, 7.87 mmol, Intermedio AI) en DMSO (20 mL) se añadió HATU (3.26 g, 8.58 mmol) y DIEA (3.70 g, 28.6 mmol, 4.98 mL). A continuación, se añadió 4-cloro-7-fluoro-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)-1H-indazol (1.8 g, 7.15 mmol,

sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio GY) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EA (50 mL x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.8 g, 66 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 374.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl3, 298 K) δ (ppm) = 8.17 – 8.08 (s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (s, 1H), 6.20 – 6.08 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (s, 1H), 4.31 – 4.14 (s, 1H), 3.84 – 3.71 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.62 – 3.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (s, 2H).

Paso 2 - 1-(5-(7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona

[00464] A una solución de 1-[5-(4-cloro-7-fluoro-1H-indazol-6-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-3-(triazol-1-il)propan-1-ona (0.5 g, 1.33 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.02 g, 4.00 mmol, CAS# 73183-34-3) en dioxano (5 mL) se añadió KOAc (393 mg, 4.00 mmol) y XPhos Pd G3 (113 mg, 133 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 ℃ durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100.): 0 a 0: 100) para dar el compuesto del título (130 mg, 21 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 466.9 $(M+H)^+$.

4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IG) y 4-((3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IH)



Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00465] Una solución de 1-bromo-4-yodobenceno (10.0 g, 35.3 mmol, CAS#589-87-7), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (10.9 g, 35.3 mmol, CAS# 286961-14-6), Cs_2CO_3 (34.5 g, 106 mmol), y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.48 g, 3.53 mmol) en dioxano (200 mL) y H_2O (40 mL) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y el filtrado orgánico se concentró para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (9.80 g, 98 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Paso 2 - (3R,4R)terc-butilo 4-(4-bromofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[00466] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (8.00 g, 23.6 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH_3•THF (1 M, 35.4 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió NaOH (2.37 g, 59.1 mmol) a la mezcla a 0 °C. Tras 1 hora de agitación, se añadió gota a gota H_2O_2 (6.70 g, 59.1 mmol, 130 µl, solución al 30 %) a la mezcla a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con MeOH (10 mL), y se agitó durante 12 horas a 25 °C. Después se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 100/1) para dar el compuesto del título (6.70 g, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Paso 3 - (3S,4R)terc-butilo 4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

[00467] Una solución de terc-butilo 4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (4.70 g, 13.2 mmol) y DAST (6.38 g, 39.5 mmol, 5.23 mL) en DCM (50 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ sat. (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5.70 g) como aceite marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 380.0 $(M+Na)^+$.

Paso 4 - (3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidina

[00468] Una solución de terc-butilo 4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato (5.50 g, 15.3 mmol) en DCM (25 mL) y TFA (10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (4.10 g) en forma de aceite marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 258.0 $(M+H)^+$.

Paso 5 - (3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

[00469] Una solución de (3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidina (4.00 g, 15.5 mmol), 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (5.86 g, 31.0 mmol, CAS# 100-02-7) y K_2CO_3 (10.7 g, 77.4 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (4.00 g, 55 % de rendimiento) como

un sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$)/z 428.7 (M+H)$^+$.

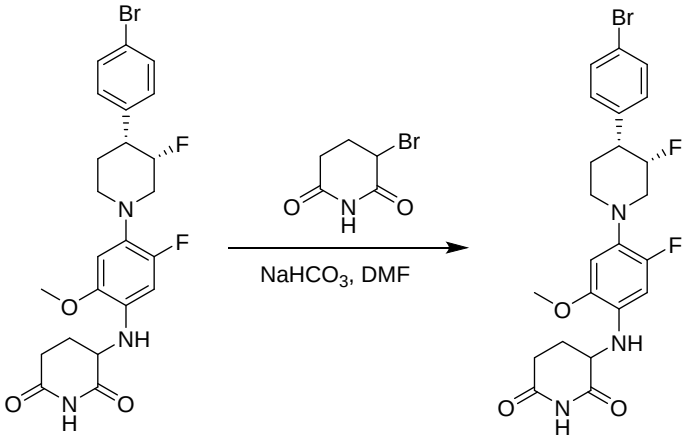
[00470] Paso 6 - 4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00471] Se agitó a 80 °C durante 2 horas una solución de 4-(4-bromofenil)-3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina (3.60 g, 8.43 mmol), NH_4Cl (4.51 g, 84.26 mmol) y Fe (4.71 g, 84.2 mmol) en EtOH (50 mL), H_2O (15 mL). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.20 g, 40 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI$^+$)/z 398.6 (M+H)$^+$.

Paso 7 - 4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina y 4-((3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00472] La 4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina se separó por SFC (Columna: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3um, Fase móvil: Fase A para CO_2, y Fase B para MeOH (0.05 %DEA); Elución gradiente:B en A del 5 % al 40 %, Caudal: 3mL/min; Detector: PDA; Temperatura de columna: 35 ºC; Contrapresión: 100 Bar) para dar 4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (400 mg) como sólido marrón y 4-((3R,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (400 mg) como sólido marrón. La estereoquímica absoluta de los diastereómeros se asignó arbitrariamente. LC-MS (ESI$^+$)/z 398.6 (M+H)$^+$ para ambos isómeros.

3-((4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio II)

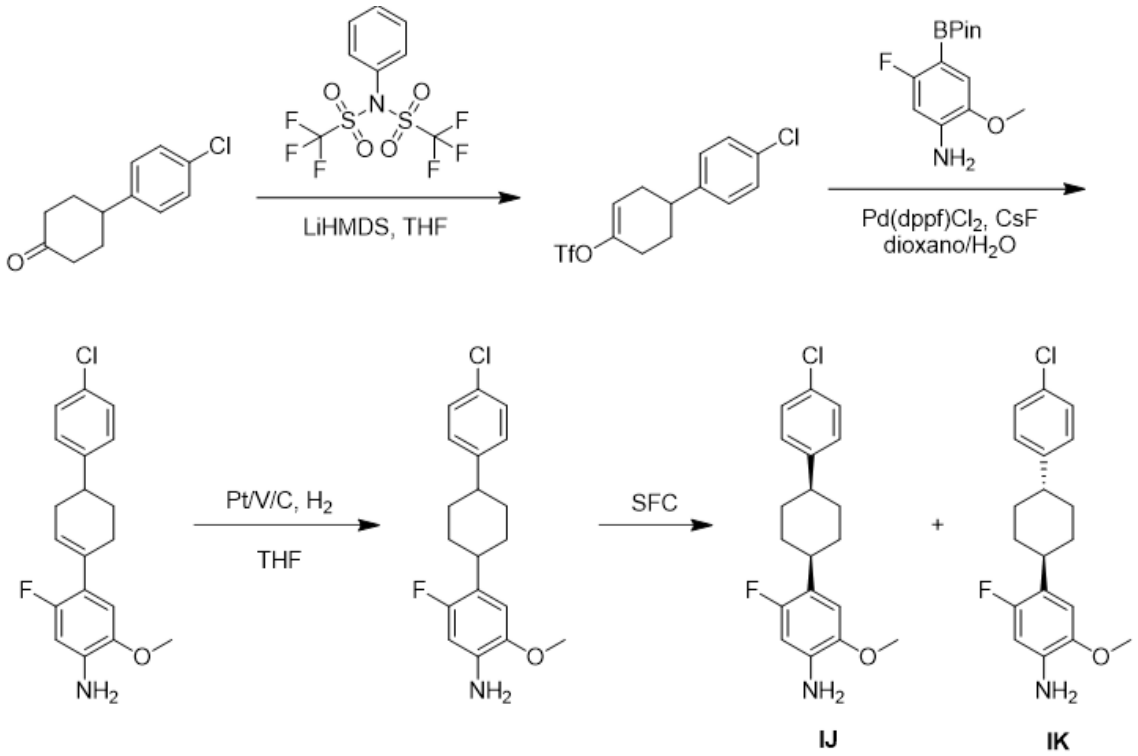


IG **II**

[00473] Una solución de 4-((3S,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (200 mg, 503 µmol, Intermedio IG), 3-bromopiperidina-2,6-diona (193 mg, 1.01 mmol, CAS#62595-74-8), y $NaHCO_3$ (211 mg, 2.52 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (60.0 mg) como un aceite verde. LC-MS (ESI^+)/z 509.8 $(M+H)^+$.

[00474] 4-((1s,4s)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IJ) y 4-((1r,4r)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IK)



[00475] Paso 1 - Trifluorometanosulfonato de 4'-cloro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il

[00476] A una solución de 4-(4-clorofenil)ciclohexan-1-ona (15 g, 71.8 mmol, CAS#14472-80-1) en THF (150 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 79.0 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (33.3 g, 93.4 mmol, CAS#37595-74-7) en THF (150 mL) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0) para dar el compuesto del título (21 g, 73 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4

Hz, 2H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.60 - 2.20 (m, 5H), 1.97 - 1.85 (m, 1H).

[00477] Paso 2 - 4"-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1':4',1"-terfenilo]-4-amina

[00478] A una solución de 4'-cloro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il trifluorometanosulfonato (5.8 g, 17 mmol) y 5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)anilina (4.5 g, 17 mmol), CAS# 1326283-60-6) en dioxano (60 mL) y H_2O (12 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1.25 g, 1.70 mmol) y CsF (7.76 g, 51.0 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (4.3 g, 76 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 332.1 $(M+H)^+$.

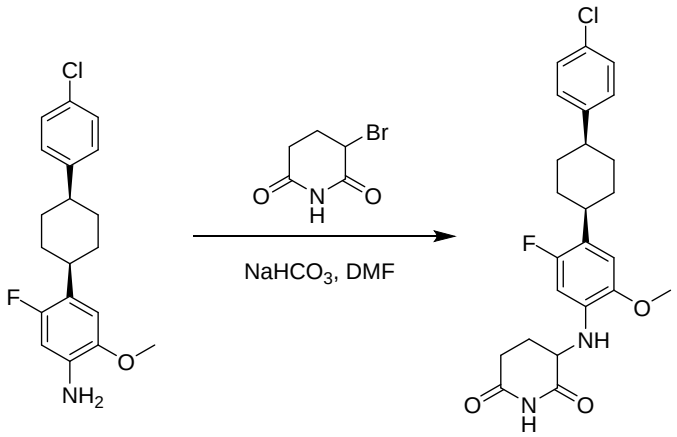
[00479] Paso 3 - 4-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00480] A una solución de 4"-cloro-2-fluoro-5-metoxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1':4',1"-terfenil]-4-amina (3 g, 9.04 mmol) en THF anhidro (30 mL) se añadió Pt/V/C (3 g, 574 μmol, 5 % en peso) a 25 °C se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces, y después la reacción se agitó a 25 °C en atmósfera de H_2 durante 12 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr cuidadosamente, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.3 g, 37 % de rendimiento, FA) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 334.1 $(M+H)^+$.

[00481] Paso 4 - 4-((1s,4s)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina y 4-((1r,4r)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00482] La 4-(4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (580 mg, 785 μmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IK (250mm×30mm,10um);fase móvil: [CO_2-MeOH(NH_3H_2O al 0.1 %)]; % de B: 45%, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución 4-((1s,4s)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (900 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite incoloro y el segundo isómero de elución 4-((1r,4r)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (370 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro. La estereoquímica absoluta de los diastereómeros se asignó arbitrariamente. LC-MS (ESI^+) *m/z* 334.1 $(M+H)^+$ para ambos isómeros.

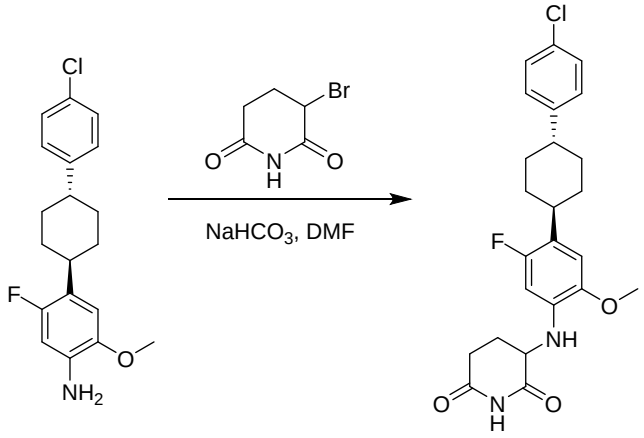
[00483] 3-((4-((1s,4s)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio IL)



IJ **IL**

[00484] A una solución de 4-((1s,4s)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (800 mg, 2.40 mmol, Intermedio IJ) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (920 mg, 4.79 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF anhidra (8 mL) se añadió $NaHCO_3$ (805 mg, 9.59 mmol, 372 µl) a 25 °C, después la reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 75 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.2 $(M+H)^+$.

[00485] 3-((4-((1r,4r)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio IM)

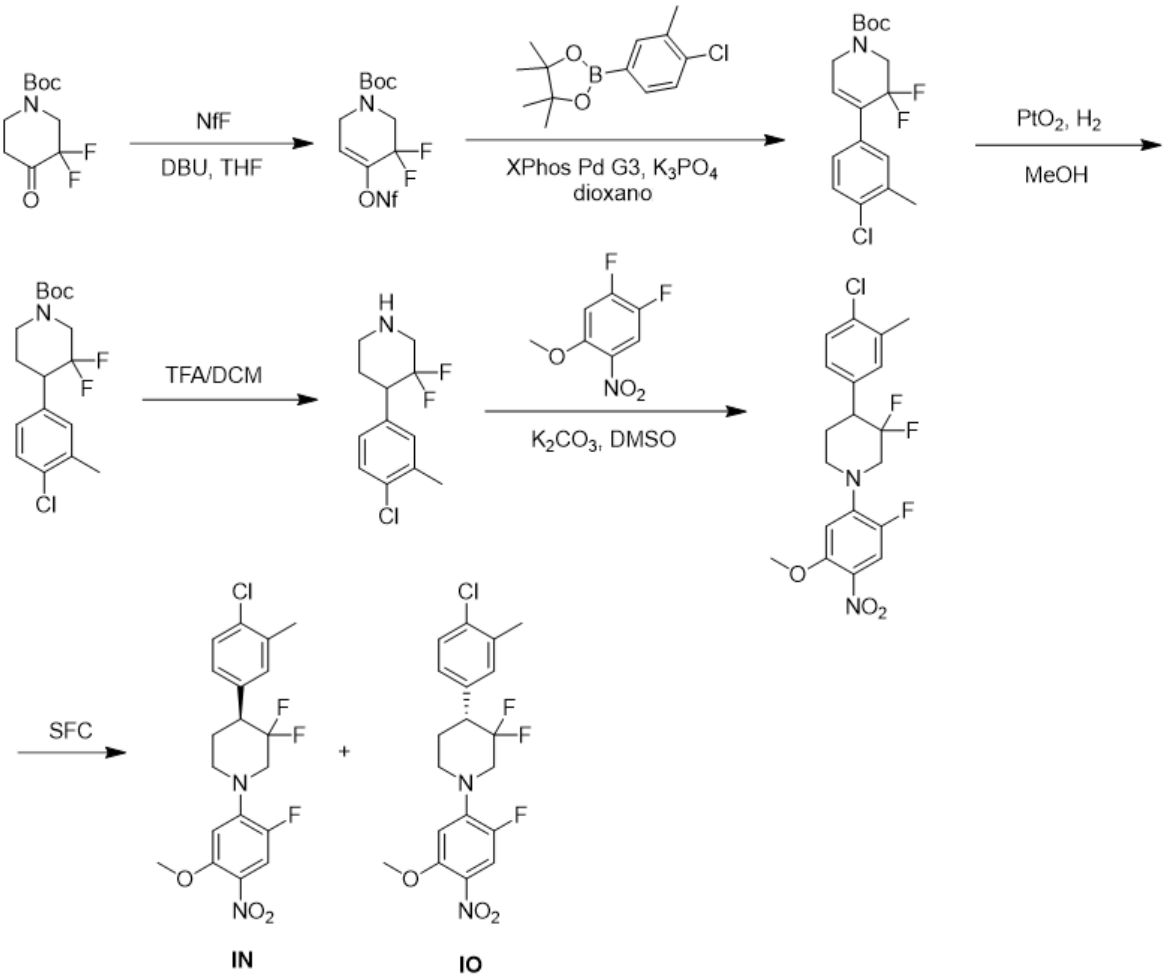


IK **IM**

[00486] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(4-clorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (207 mg, 1.08 mmol, Intermedio IJ) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (360 mg, 1.08 mmol, CAS# 62595-74-8) en

DMF anhidra (8 mL) se añadió $NaHCO_3$ (362 mg, 4.31 mmol, 167 µl) a 25 °C, después la reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (370 mg, 53 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.1 $(M+H)^+$.

[00487] (4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperidina (Intermedio IN) y (4R)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperidina (Intermedio IO)



[00488] Paso 1 - terc-butilo (4-bromo-3-metoxifenil) carbamato

[00489] A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (3 g, 15 mmol, CAS# 19056-40-7) en MeOH (40 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (3.89 g, 17.8 mmol, 4,09 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una

vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (4.5 g) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 245.8 $(M-55)^+$.

[00490] Paso 2 - Terc-butilo (4-bromo-3-metoxifenil)(metil)carbamato

[00491] A una solución de terc-butilo (4-bromo-3-metoxifenil)carbamato (300 mg, 992 μmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (47.6 mg, 1.19 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y CH_3I (169 mg, 1.19 mmol, 297 μl) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (300 mg) como un aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 260.0 $(M-55)^+$.

[00492] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

[00493] A una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (2 g, 6 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió PtO_2 (1.32 g, 5.82 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (20 psi). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290.1 $(M-55)^+$.

[00494] Paso 4 - 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidina

[00495] A una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (2 g, 6 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (9.21 g, 80.7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y dar el compuesto del título (700 mg) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 246.0 $(M+H)^+$.

[00496] Paso 5 - 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

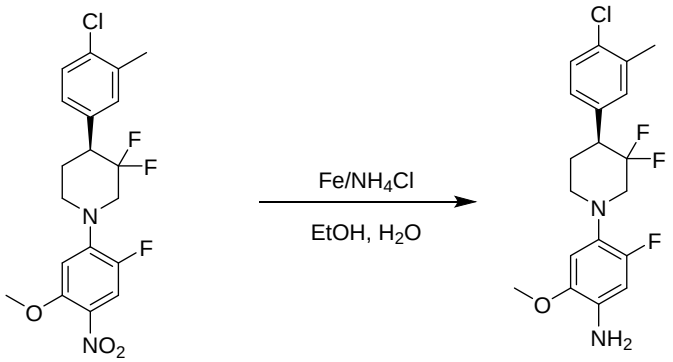
[00497] A una solución de 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidina (700 mg, 2.85 mmol) en DMSO (7 mL) se añadió K_2CO_3 (1.18 g, 8.55 mmol) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (646.6 mg, 3.42 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición 0.1 % FA) para dar el compuesto del título (400 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 415.0 $(M+H)^+$.

[00498] Paso 6 - (S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina y (R)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina

[00499] Una solución de 4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-

nitrofenil)piperidina (400 mg, 964.31 μmol) se separó por SFC（columna: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO2-MeOH(0.1%NH3H2O)];% de B:35 % modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución (S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina (170 mg, 43 % de rendimiento) como sólido amarillo y el segundo isómero de elución (R)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina(170 mg, 43 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 415.0 (M+H) + para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

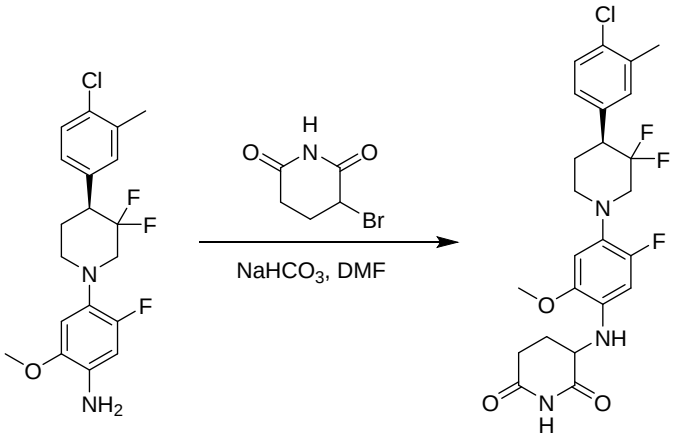
[00500] (S)-4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IP)



IN **IP**

[00501] A una solución de (4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperidina (150 mg, 362 μmol, intermedio IN) en EtOH (2 mL) se añadió H_2O (2 mL) Fe (101 mg, 1.80 mmol) y NH_4Cl (155 mg, 2.80 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Al finalizar, el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (135 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 385.1 $(M+H)^+$.

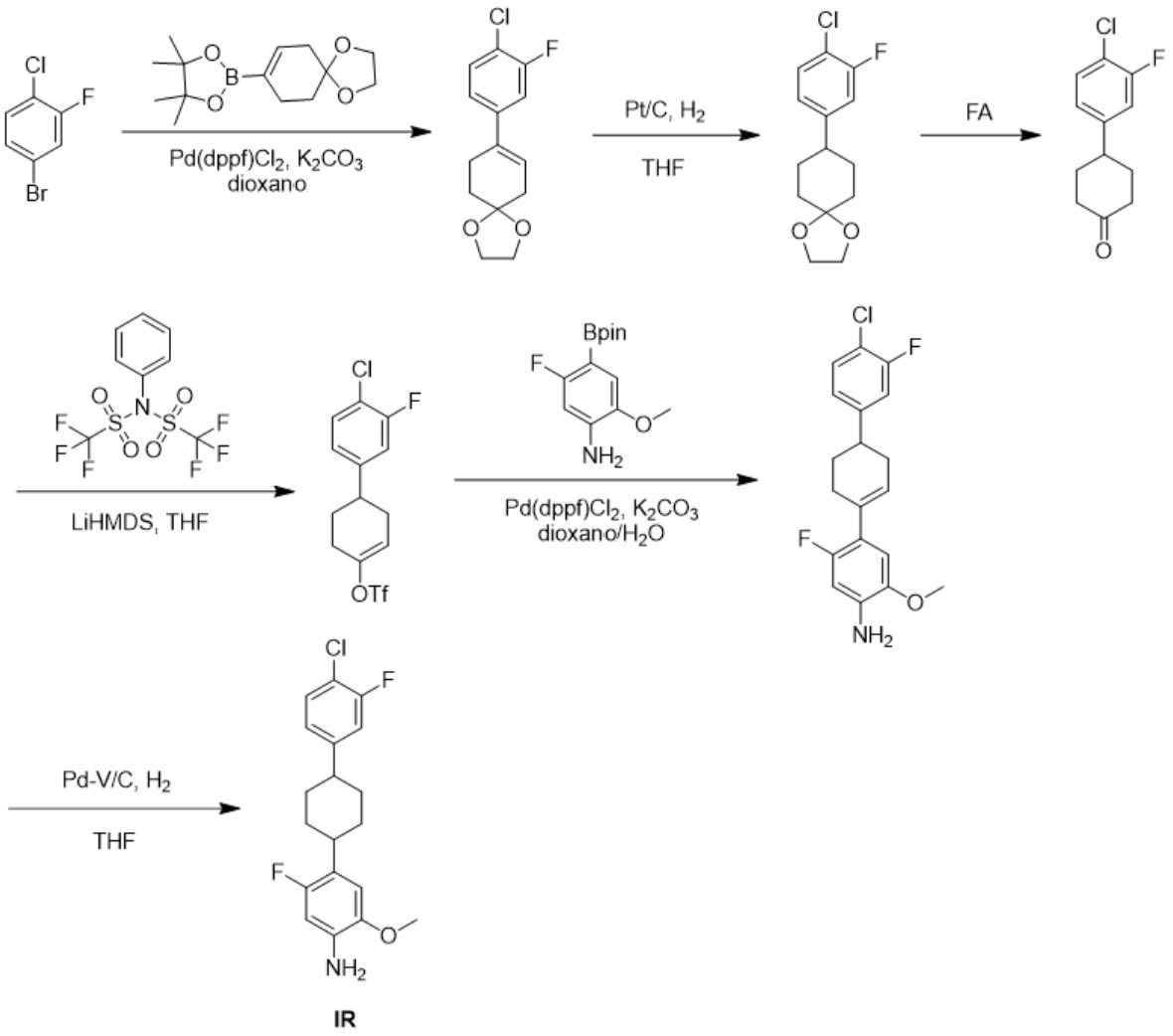
[00502] 3-((4-((S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidin-2,6-diona (Intermedio IQ)



IP **IQ**

[00503] A una solución de 4-[(4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (115 mg, 299 μmol, Intermedio IP) en DMF (0.5 mL) se añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (173 mg, 897 μmol, CAS# 62595-74-8), $NaHCO_3$ (50.2 mg, 598 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EA (5 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que dio el compuesto del título (150 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 496.2 $(M+H)^+$.

[00504] 4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IR)



IR

[00505] Paso 1 - 8-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno

[00506] A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluoro-benceno (10 g, 50 mmol, CAS# 60811-18-9) y 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12.7 g, 47.8 mmol, CAS# 680596-79-6) en dioxano (100 mL) y H_2O (20 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3,90 g, 4.78 mmol) y K_2CO_3 (6.60 g, 47.8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (11.5 g, 85 % de rendimiento) como un aceite naranja. LC-MS (ESI^+) m/z 269.1$(M+H)^+$.

[00507] Paso 2 - 8-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

[00508] A una solución de 8-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno (9.00 g, 33.5 mmol)

en THF (40 mL) se añadió Pt/C en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (40 psi) a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (9 g) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 270.8 $(M+H)^+$.

[00509] Paso 3 - 4-(4-Cloro-3-fluorofenil)ciclohexan-1-ona

[00510] Una solución de 8-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (8 g, 30 mmol) en HCOOH (80 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y, a continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (9 g) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 227.1$(M+H)^+$.

[00511] Paso 4 - Trifluorometanosulfonato de 4'-cloro-3'-fluoro-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il

[00512] A una solución de 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)ciclohexanona (8 g, 40 mmol) en THF (50 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 35.3 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (16.4 g, 45.9 mmol, CAS# 37595-74-7) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo.* A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (3.2 g, 23 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.01 - 5.92 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H).

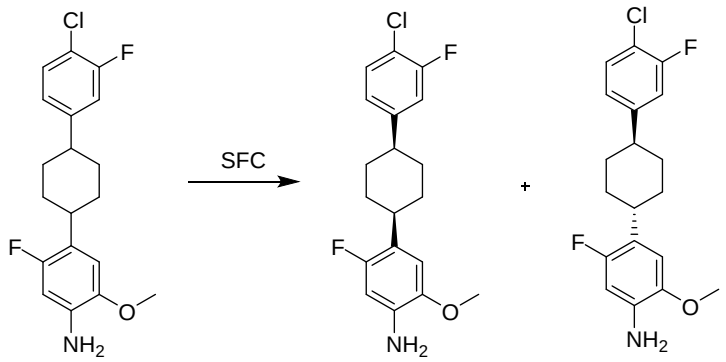
[00513] Paso 5 - 4"-cloro-2,3"-difluoro-5-metoxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1':4',1"-terfenilo]-4-amina

[00514] A una solución de trifluorometanosulfonato de [4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)ciclohexen-1-il] (2.00 g, 5.58 mmol) y 5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.86 g, 5.58 mmol, CAS# 1326283-60-6) en dioxano (30 mL) y H_2O (6 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (612 mg, 836 μmol) y K_2CO_3 (2.31 g, 16.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo*. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (1.8 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 350.0 $(M+H)^+$.

[00515] Paso 6 - 4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00516] A una solución de 4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)ciclohexen-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (1.60 g, 4.57 mmol) en THF (25 mL) se añadió Pt-V/C (1.6 g, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1 g, 62 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 352.1 $(M+H)^+$.

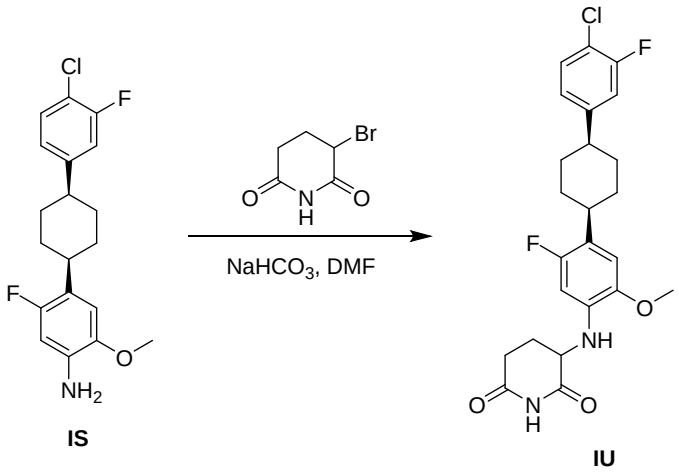
[00517] 4-((1S,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IS) y 4-((1R,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IT)



IR **IS** **IT**

[00518] 4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (1 g, 2.84 mmol, Intermedio IR) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO_2-MeOH];% de B:50 %, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero eluyente 4-((1S,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (520 mg, 52 % de rendimiento) y el segundo isómero eluyente 4-((1R,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (160 mg, 16 % de rendimiento) como aceites anaranjados. LC-MS (ESI+) m/z 352.1 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los diastereómeros se asignó arbitrariamente.

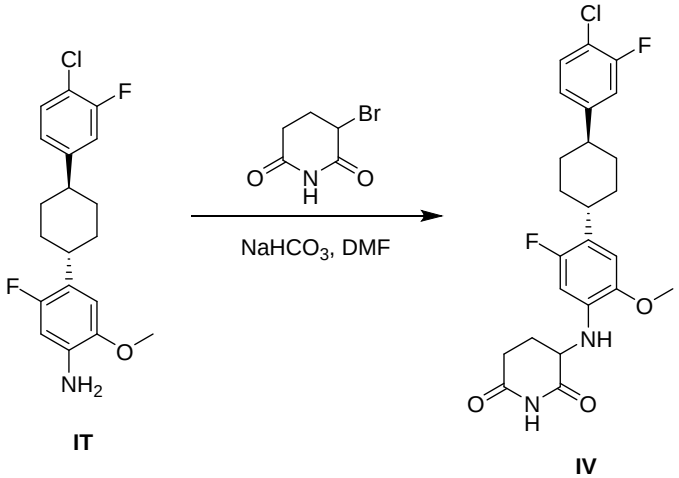
[00519] 3-((4-((1s,4s)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio IU)



IS **IU**

[00520] A una solución de 4-((1S,4S)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (200 mg, 568 μmol, Intermedio IS) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (218 mg, 1.14 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (4 mL) se añadió $NaHCO_3$ (191 mg, 2.27 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (130 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 463.1 $(M+H)^+$.

[00521] 3-((4-((1r,4r)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio IV)

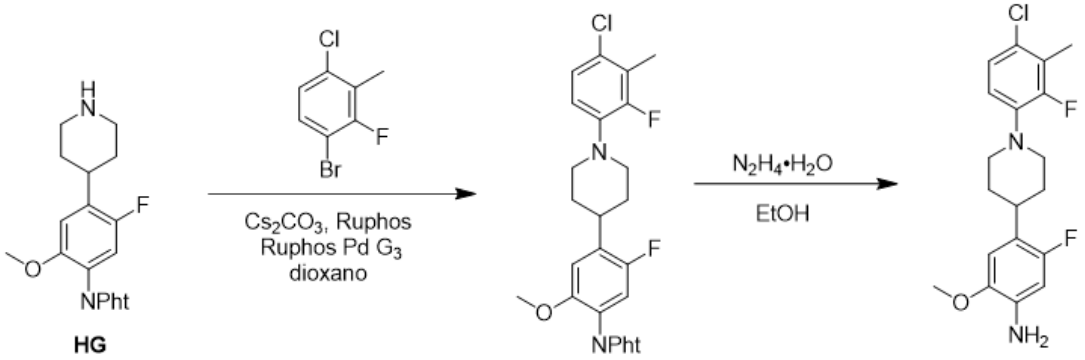


IT **IV**

[00522] A una solución de 4-((1R,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metoxianilina (160 mg, 455 μmol, Intermedio IT) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (175 mg, 910 μmo, CAS# 62595-74-8)

en DMF (4 mL) se añadió $NaHCO_3$ (153 mg, 1.82 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante adición de NH_4Cl saturado (5 mL), y después se extrajo con EtOAc (10 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (90 mg, 39 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 463.1 $(M+H)^+$.

[00523] 4-(1-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio IW)



[00524] Paso 1 - 2-(4-(1-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

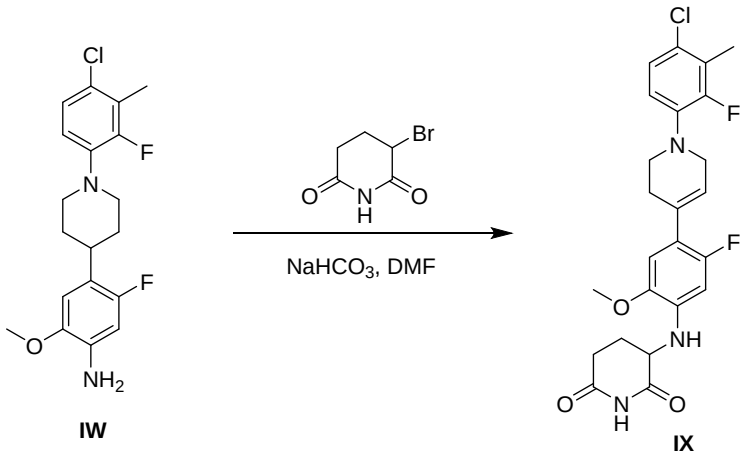
[00525] Una mezcla de 2-[5-fluoro-2-metoxi-4-(4-piperidil)fenil]isoindolina-1,3-diona (700 mg, 1.98 mmol, Intermedio HG), 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-3-metil-benceno (529 mg, 2.37 mmol, CAS# 943830-58-8), Cs_2CO_3 (1.93 g, 5.93 mmol), RuPhos (184 mg, 395 μmol) y RuPhos Pd G3 (330 mg, 395 μmol) en dioxano (12 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 14 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y extraído con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consalmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 3/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 28 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 497.1 $(M+H)^+$.

[00526] Paso 2 - 4-(1-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00527] A una solución de 2-[4-[1-(4-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-4-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-fenil]isoindolina-1,3-diona (280 mg, 563 μmol) en EtOH (6 mL) se añadió $NH_2NH_2.H_2O$ (352 mg, 5.63 mmol, solución al 80 %) gota a gota a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el

compuesto del título (150 mg) como un aceite rosa claro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 367.1 $(M+H)^+$.

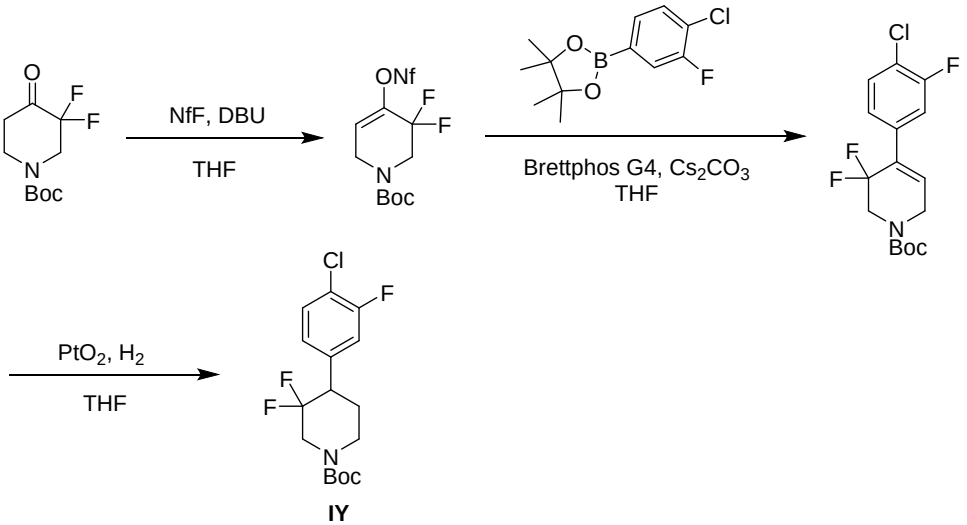
[00528] 3-((4-(1-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidin-2,6-diona (Intermedio IX)



IW **IX**

[00529] A una solución de 4-[1-(4-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-4-piperidil]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (150 mg, 408 μmol, Intermedio IW) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (235 mg, 1.23 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (5 mL) se añadió $NaHCO_3$ (171 mg, 2.04 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (25 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consalmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar un compuesto del título (70 mg, 34 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 478.2 $(M+H)^+$.

[00530] Terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio IY)



IY

[00531] Paso 1 - Terc-butilo 3,3-difluoro-4-(((perfluorobutil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-

carboxilato

[00532] A una solución de terc-butilo 3,3-difluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (45.0 g, 191 mmol) en THF (500 mL) se añadió DBU (87.3 g, 574 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (173 g, 574 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a -30 ℃ durante 1 hora. Al terminar, el residuo se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EA (300 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para dar un residuo que dio el compuesto del título (69 g, 70 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 6.32 - 6.14 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

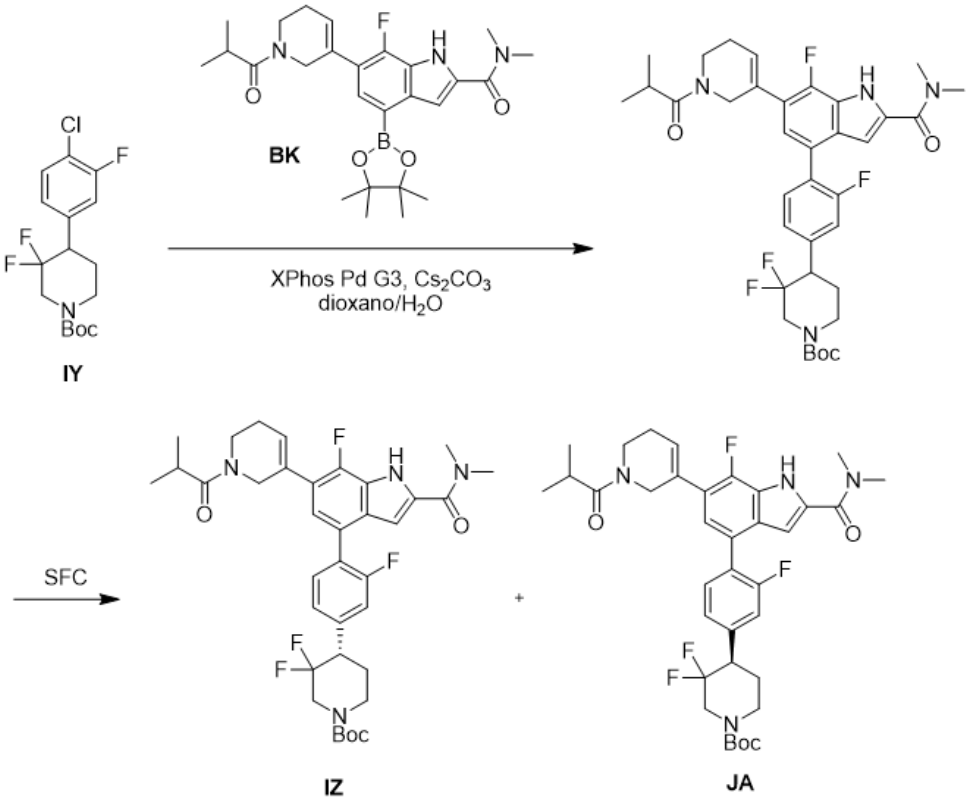
[00533] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00534] A una solución de terc-butilo 3,3-difluoro-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (20.0 g, 38.6 mmol) en THF (200 mL) se añadió 2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11.9 g, 46.3 mmol), Cs_2CO_3 (37.7 g, 116 mmol) y BrettPhos Pd G4 (3.50 g, 3.80 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 mL) y se extrajo con EA (1000 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (2 g, 15 % de rendimiento) como sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[00535] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

[00536] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (1.8 g, 5.1 mmol), Pd/C (918 mg, 5.1 mmol, 60 % en peso) en THF (5 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.6 g, 88 % de rendimiento) como sólido blanco.

[00537] Terc-butilo (S)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio IZ) y terc-butilo (R)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio JA).



[00538] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

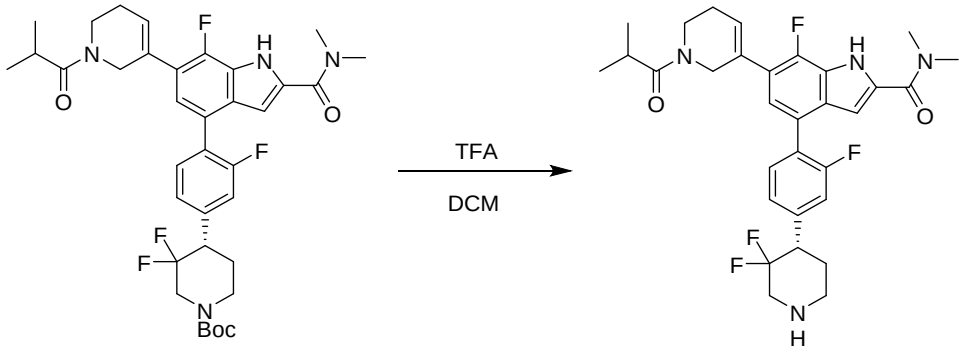
[00539] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (1.30 g, 3.70 mmol, Intermedio IY) en dioxano (20 mL) y H_2O (5 mL) se añadió 7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.80 g, 3.70 mmol, Intermedio BK), XPhos Pd G3 (315 mg, 372 μmol) y Cs_2CO_3 (3.60 g, 11.1 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (3 g, 49 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 671.4 $(M+H)^+$.

[00540] Paso 2 - Terc-butilo (S)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

[00541] El Terc-butilo 4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IA(250mm*30mm,10um);fase móvil: [A: Hexano, B: IPA];% de B:30 %, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución terc-butilo (S)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

(300 mg, 38 % de rendimiento) y el segundo isómero de elución (R)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (300 mg, 37.1 % de rendimiento, 99 % de pureza) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 671.4 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

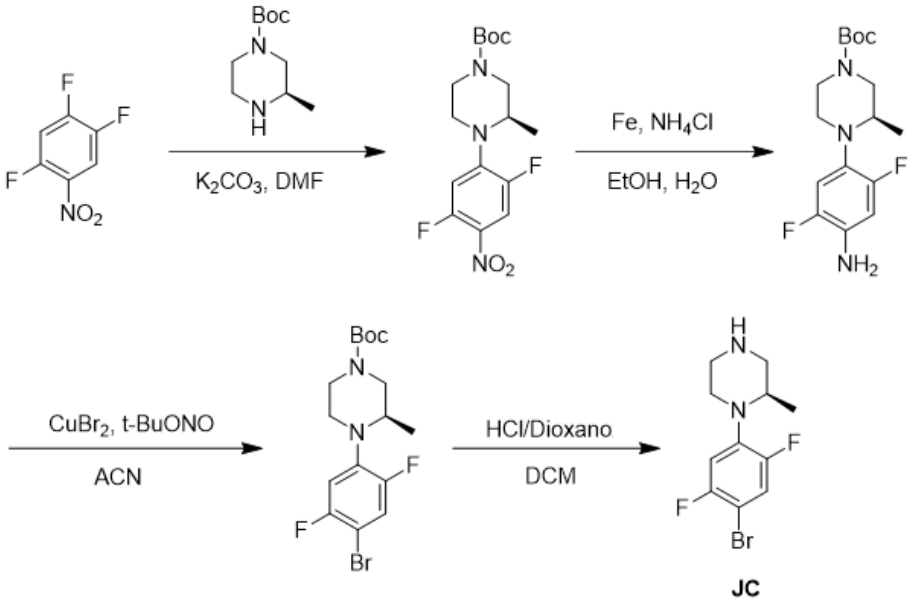
[00542] (S)-4-(4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-fluorofenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio JB)



IZ JB

[00543] A una solución de terc-butilo (4S)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(2-metilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (270 mg, 403 μmol, Intermedio IZ) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (190 mg, 73 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 571.3 $(M+H)^+$.

[00544] (R)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-metilpiperazina (Intermedio JC)



[00545] Paso 1 - (R)-terc-butilo 4-(2,5-difluoro-4-nitrofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

[00546] Una solución de 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (2.00 g, 11.2 mmol, CAS# 2105-61-5), (R)-terc-butilo 3-metilpiperazina-1-carboxilato (2.26 g, 11.2 mmol, CAS# 163765-44-4), K_2CO_3 (4.68 g, 33.8 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas . Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (4.00 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.01 (dd, *J* = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[00547] Paso 2 - (R)-terc-butilo 4-(4-amino-2,5-difluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

[00548] Una solución de terc-butilo (3R)-4-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato (3.70 g, 10.3 mmol), NH_4Cl (5.54 g, 103 mmol), Fe (5.78 g, 103 mmol) en EtOH (60 mL) y H_2O (15 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 50/1) para dar el compuesto del título (1.50 g, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 328.0 $(M+H)^+$.

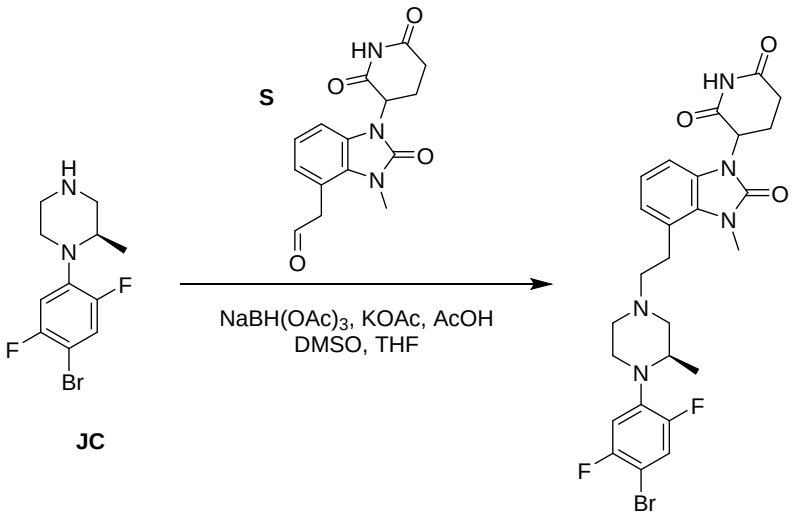
[00549] Paso 3 - (R)-terc-butilo 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

[00550] Una solución de $CuBr_2$ (573 mg, 2.57 mmol), t-BuONO (330 mg, 3.21 mmol) y terc-butilo (R)-terc-butilo 4-(4-amino-2,5-difluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (700 mg, 2.14 mmol) en ACN (2 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 337.2 $(M-55)^+$.

[00551] Paso 4 - (R)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-metilpiperazina

[00552] Una solución de 4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, 511 μmol) en DCM (2 mL) y HCl/dioxano (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290.8 $(M+H)^+$.

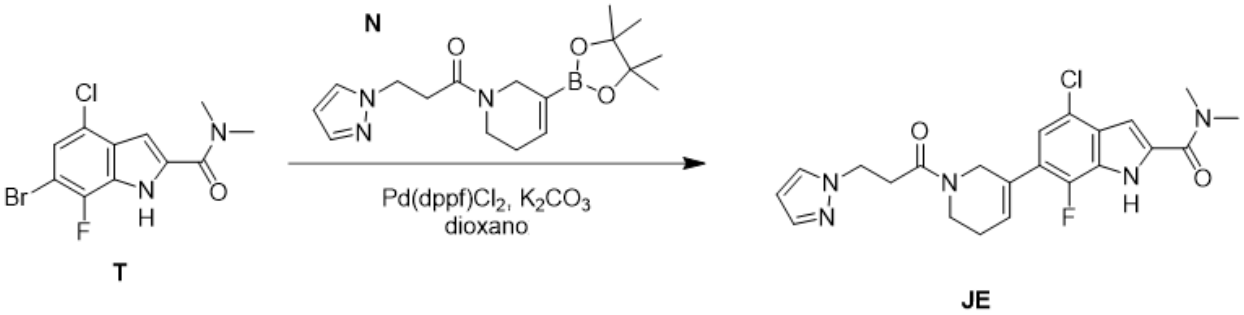
[00553] 3-(4-(2-((R)-4-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)etil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio JD)



[00554] Una solución de (R)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)-2-metilpiperazina (70.0 mg, 240 μmol, intermedio JC), 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acetaldehído (115 mg, 384 μmol, intermedio S), KOAc (47.1 mg, 480 μmol), y $NaBH(OAc)_3$ (152 mg, 721 μmol) en DMSO (1 mL) y THF (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 ×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el

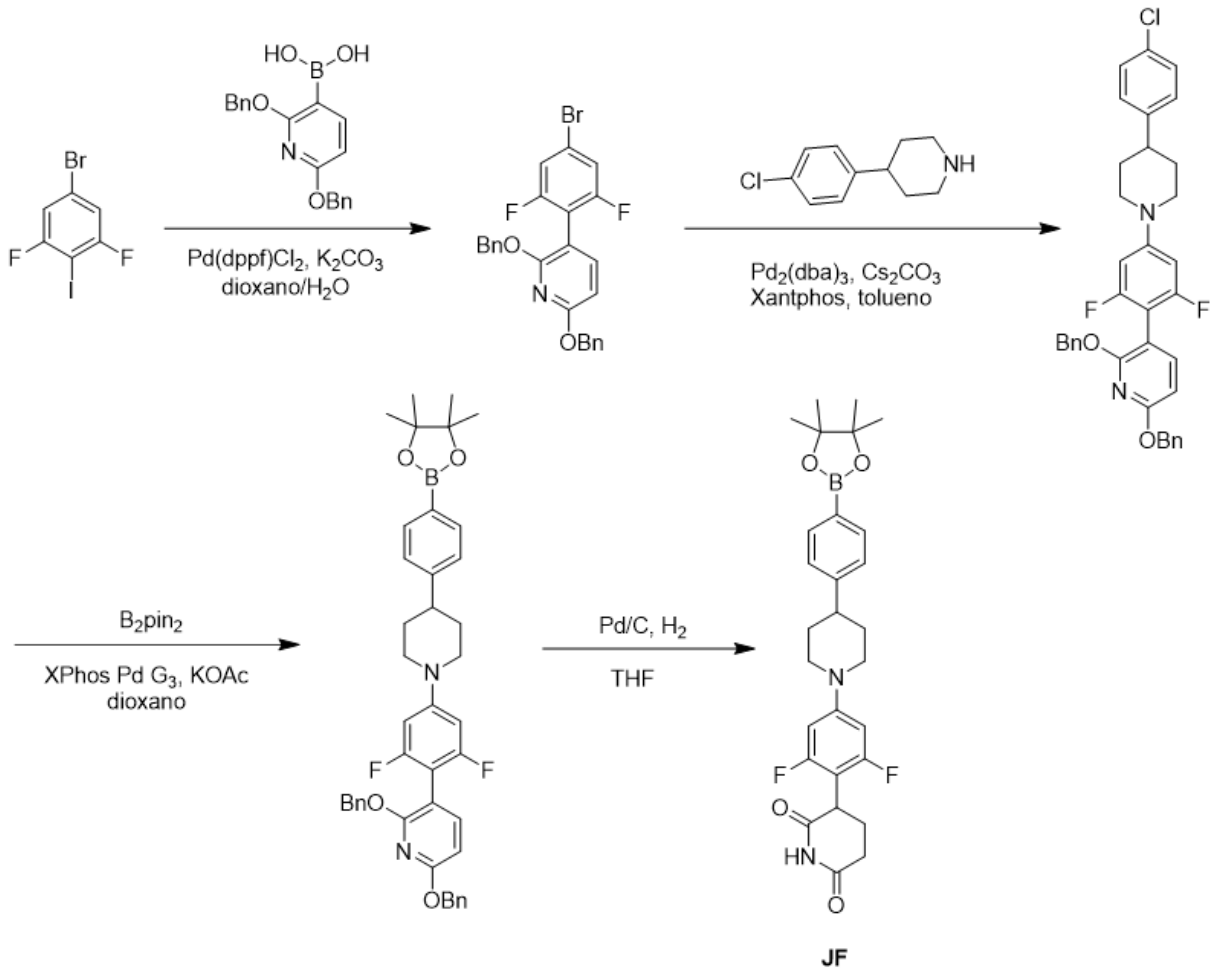
filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (60.0 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+)/z 576.0 $(M+H)^+$.

[00555] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio JE)



[00556] La 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida se sintetizó como se describe en el Paso 1 del Intermedio AR.

[00557] 3-(2,6-difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio JF)



[00558] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)piridina

[00559] Una mezcla de 5-bromo-1,3-difluoro-2-yodo-benceno (4.00 g, 12.5 mmol, CAS# 160976-02-3), (2,6-dibenciloxi-3-piridil)ácido borónico (4.20 g, 12.5 mmol, CAS# 2096339-92-1), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.02 g, 1.25 mmol), K_2CO_3 (5.20 g, 37.6 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=50/1) para dar el compuesto del título (2.90 g, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 482.0 $(M+H)^+$.

[00560] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piridina

[00561] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)piridina (2.70 g, 5.60 mmol), 4-(4-clorofenil)piperidina (1.10 g, 5.60 mmol, CAS# 26905-02-2), $Pd_2(dba)_3$ (256 mg, 280 μmol), Cs_2CO_3 (5.47 g, 16.8mmol) y Xantphos (324 mg, 560 μmol) en tolueno (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2

3 veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró bajo N_2 para eliminar el disolvente. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=30/1) para dar el compuesto del título (1.20 g, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 597.1 $(M+H)^+$.

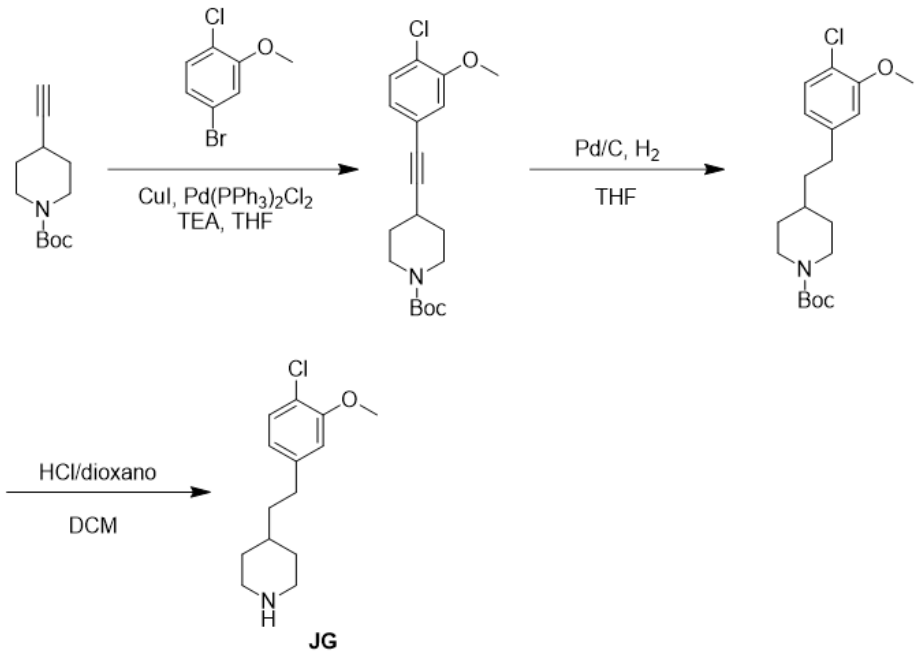
[00562] Paso 3 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(2,6-difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00563] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-2,6-difluoro-fenil]piridina (1.00 g, 1.67 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (851 mg, 3.35 mmol), KOAc (493 mg, 5.02 mmol) y XPhos Pd G3 (213 mg, 251 μmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a DCM/acetato de etilo =1/1) para dar el compuesto del título (1.00 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 689.3 $(M+H)^+$.

[00564] Paso 4 - 3-(2,6-Difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00565] Se desgasificó una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[2,6-difluoro-4-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]fenil]piridina (500 mg, 726 μmol), Pd/C (500 mg, 470 μmol, 10 en peso) en THF (20 mL) y se purgó con H_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a DCM/acetato de etilo =1/1) para dar el compuesto del título (260 mg, 62 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 511.2 $(M+H)^+$.

[00566] 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina (Intermedio JG)



JG

[00567] Paso 1 - Terc-butilo 4-((4-cloro-3-metoxifenil)etinil)piperidin-1-carboxilato

[00568] Una mezcla de terc-butil 4-etinilpiperidina-1-carboxilato (5 g, 20 mmol, CAS# 287192-97-6), 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno (5.29 g, 23.8 mmol, CAS# 16817-43-9), TEA (9.67 g, 95.5 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (838 mg, 1.19 mmol) en DMF (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 20 ℃ durante 10 minutos, y después se añadió CuI (227 mg, 1.19 mmol) en DMF (10 mL). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (8 g, 96 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 249.9 $(M-99)^+$.

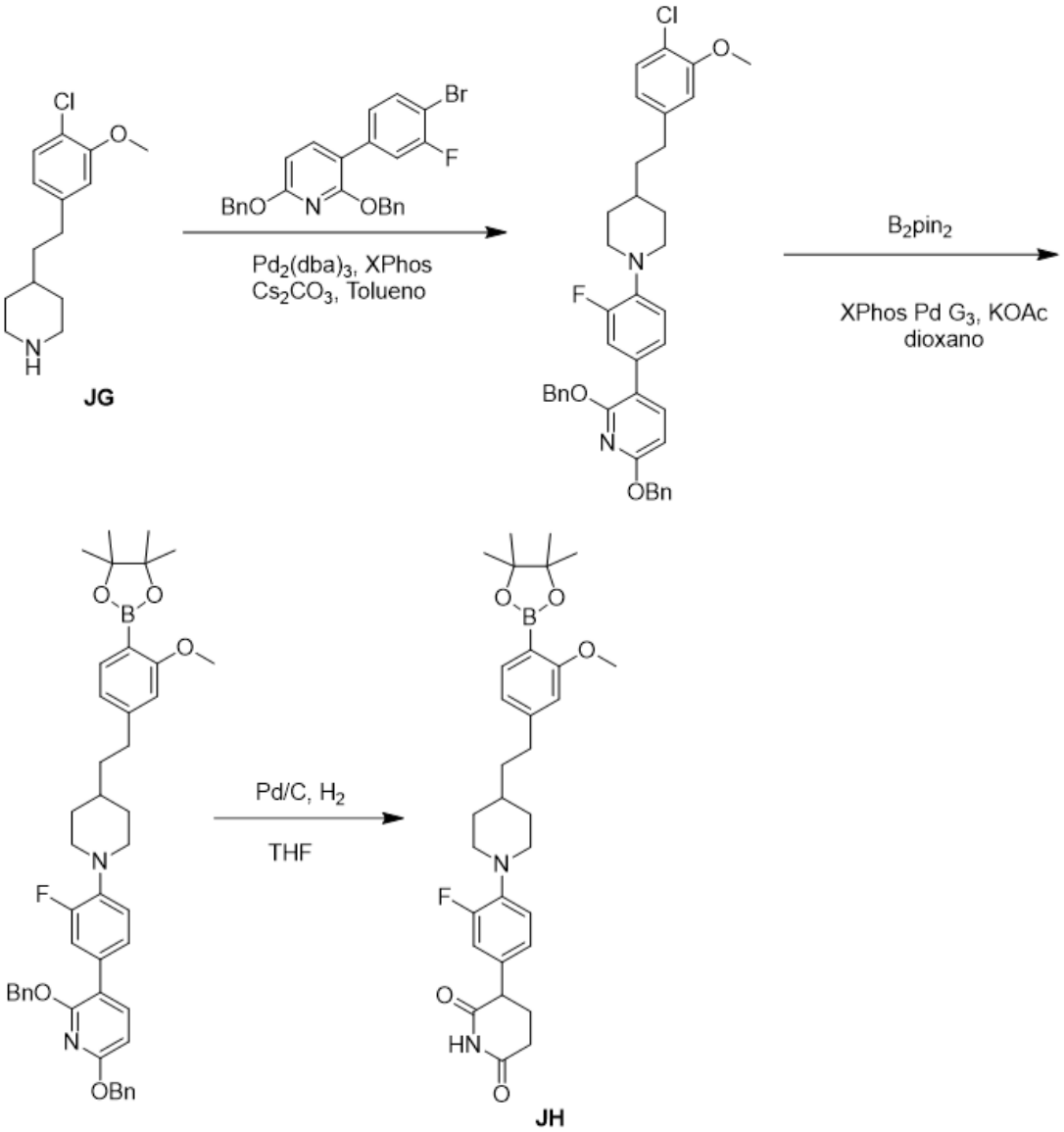
[00569] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina-1-carboxilato

[00570] A una solución de terc-butilo 4-((4-cloro-3-metoxifenil)etinil)piperidin-1-carboxilato (7 g, 20 mmol) en THF (40 mL) se añadió Pd/C (10 % en peso, 7 g) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (8 g) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 298.2 $(M-55)^+$.

[00571] Paso 3 - 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina

[00572] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina-1-carboxilato (7 g, 20 mmol) en DCM (60 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (5 g, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 254.0 $(M+H)^+$.

[00573] 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio JH)



[00574] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[00575] Una mezcla de 4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidina (500 mg, 1.97 mmol, Intermedio JG), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (914 mg, 1.97 mmol, CAS# 2902652-28-0), $Pd_2(dba)_3$ (90.2 mg, 98.5 μmol), XPhos (93.9 mg, 197 μmol) y Cs_2CO_3 (1.93 g, 5.91 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 3/1) para dar el compuesto del título (750 mg, 60 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 637.1 $(M+H)^+$.

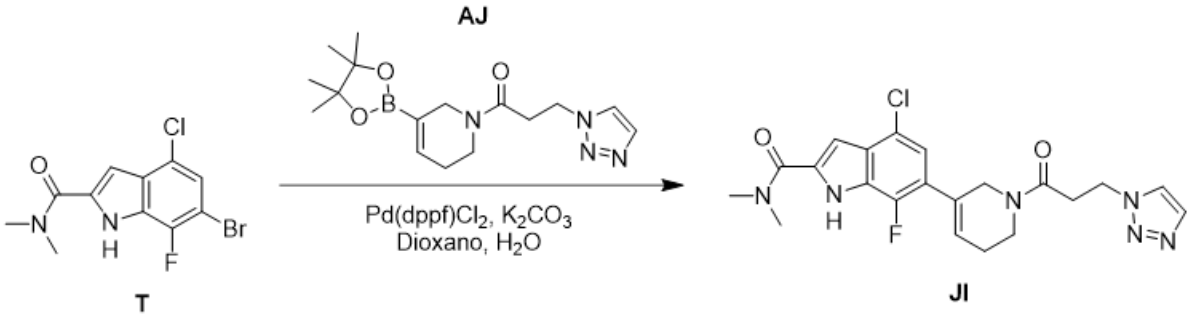
[00576] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00577] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-metoxifenetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (570 mg, 894 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (340 mg, 1.34 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (75.7 mg, 89.4 μmol) y AcOK (263 mg, 2.68 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (350 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 729.4 $(M+H)^+$.

[00578] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

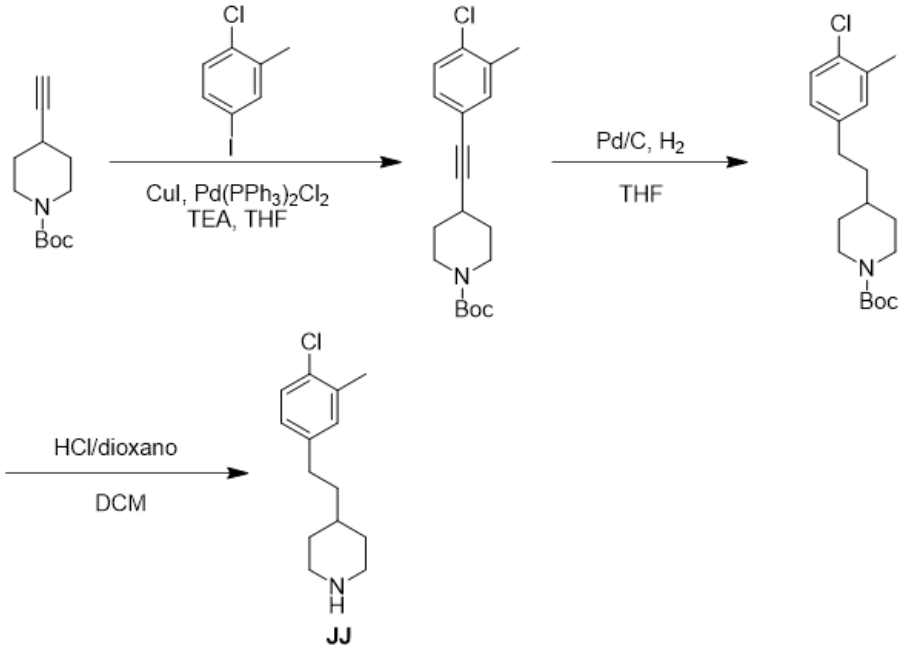
[00579] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piridina (350 mg, 480 μmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA)) para dar el compuesto del título (150 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 551.3 $(M+H)^+$.

[00580] Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio JI)



[00581] La 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida se sintetizó como se describe en el Paso 1 del Intermedio AK.

[00582] 4-(4-cloro-3-metilfenetil)piperidina (Intermedio JJ)



[00583] Paso 1 - Terc-butilo 4-((4-cloro-3-metilfenil)etinil)piperidin-1-carboxilato

[00584] Una mezcla de terc-butilo 4-etinilpiperidina-1-carboxilato (5 g, 20 mmol, CAS# 287192-97-6). 1-cloro-4-yodo-2-metilbenceno (6.03 g, 23.9 mmol, CAS# 116632-41-8), CuI (228 mg, 1.19 mmol), TEA (9.67 g, 95.6 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (838 mg, 1.19 mmol) en THF (110 mL) se desgasificaron y purgaron con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (7 g, 87 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 278.1 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.66 -

3.59 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

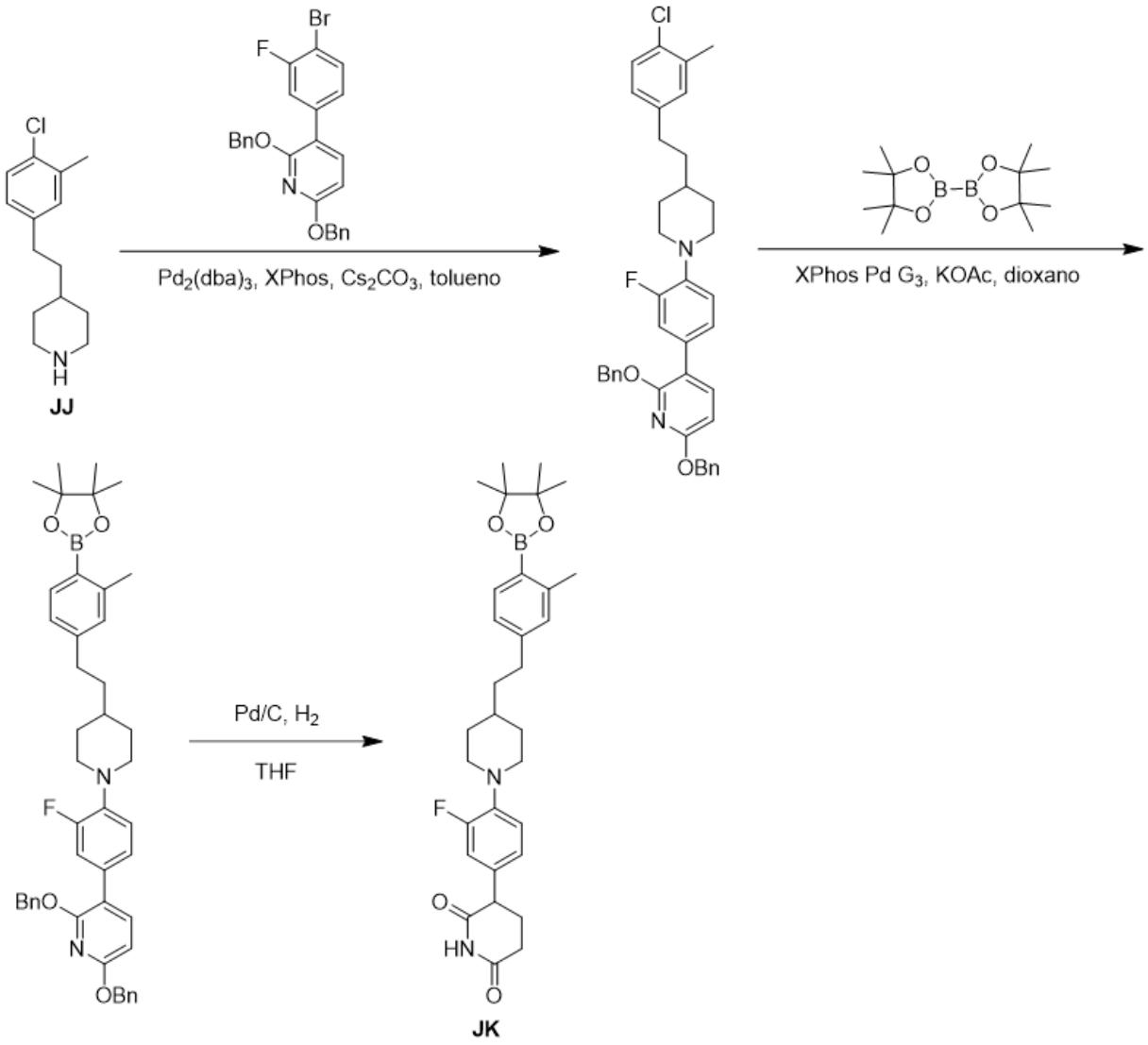
[00585] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-3-metilfenetil)piperidin-1-carboxilato

[00586] A una solución de terc-butilo 4-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)etinil]piperidin-1-carboxilato (6.8 g, 20.4 mmol) en THF (80 mL) se añadió Pd/C (3 g, 1.41 mmol, 10 % en peso). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 3 horas. Una vez completada, la reacción se filtró cuidadosamente a través de kieselguhr y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6.3 g) en forma de aceite de color amarillo claro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 282.1 $(M-55)^+$.

[00587] Paso 3 - 4-(4-cloro-3-metilfenetil)piperidina

[00588] A una solución de terc-butilo 4-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)etil]piperidina-1-carboxilato (6.30 g, 18.7 mmol) en HCl/dioxano (2 M, 39.4 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con solución saturada. $NaHCO_3$ y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (2.99 g, 62 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 238.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.41 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 3H), 1.37 - 1.21 (m, 2H).

[00589] 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio JK)



[00590] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenetil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[00591] Una mezcla de 4-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)etil]piperidina (768 mg, 3.23 mmol, Intermedio JJ), 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (1.5 g, 3.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (148 mg, 162 μmol), XPhos (154 mg, 323 μmol) y Cs_2CO_3 (3.16 g, 9.69 mmol) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 19/1) para dar el compuesto del título (860 mg, 42 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 621.2 $(M+H)^+$.

[00592] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

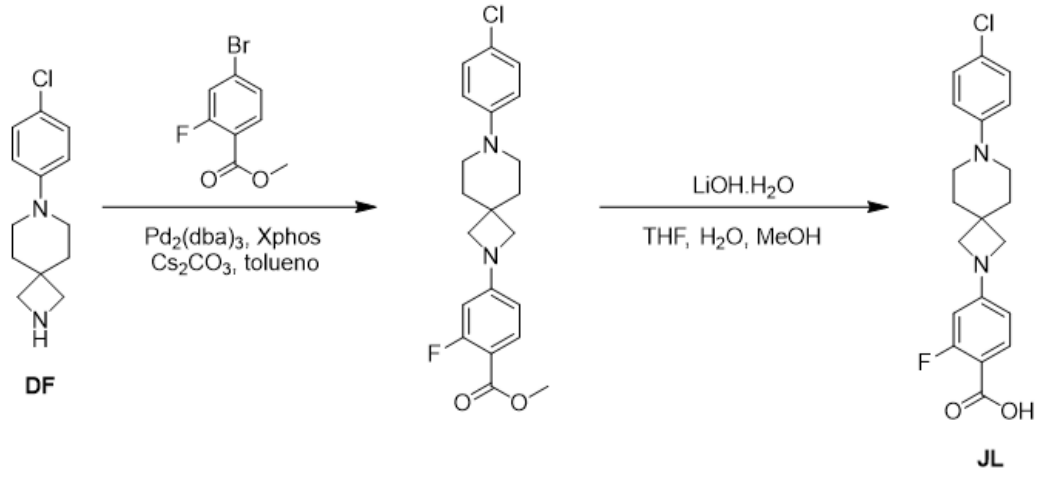
2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00593] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[4-[4-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)etil]-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piridina (760 mg, 1.22 mmol). 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (777 mg, 3.06 mmol), XPhos Pd G3 (103 mg, 122 μmol) y KOAc (240 mg, 2.45 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 19/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color amarillo.LC-MS (ESI^+) *m/z* 713.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 12H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (dd, *J* = 9.2, 11.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H).

[00594] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenetil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00595] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[3-fluoro-4-[4-[2-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-1-piperidil]fenil]piridina (300 mg, 420 μmol) en THF (8 mL) se añadió Pd/C (300 mg, 281 μmol, 10 % en peso) bajo Ar. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (40 psi) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la reacción se filtró cuidadosamente a través de kieselguhr y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (200 mg). LC-MS (ESI+) m/z 535.4 $(M+H)^+$.

[00596] Ácido 4-(7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-fluorobenzoico (Intermedio JL)



[00597] Paso 1 - 4-(7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-fluorobenzoato de metilo

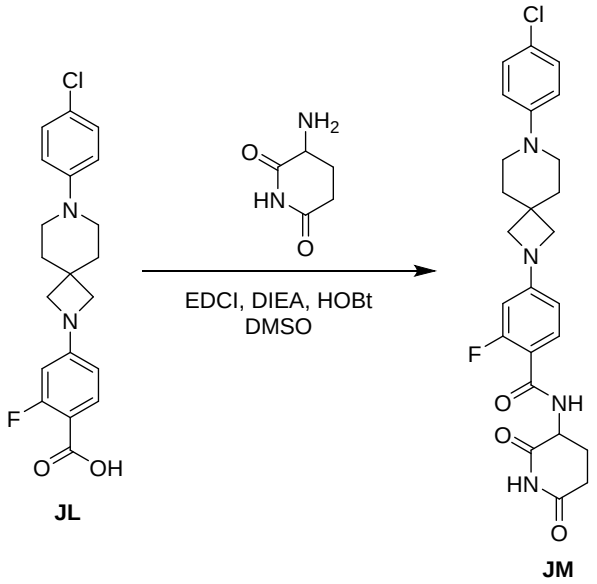
[00598] A una solución de 7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (450 mg, 1.9 mmol, intermedio

DF) en tolueno (5 mL) se añadió 4-bromo-2-fluoro-benzoato de metilo (443 mg, 1.9 mmol), (5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (220 mg, 380 μmol), Cs_2CO_3 (1.86 g, 5.70 mmol) y diacetoxipaladio (42.6 mg, 190 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (400 mg, 29 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 389.0 $(M+H)^+$.

[00599] Paso 2 - Ácido 4-(7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-2-fluorobenzoico

[00600] A una solución de 4-[7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-2-fluoro-benzoato de metilo (250 mg, 643 μmol) en THF (2 mL), H_2O (2 mL) y MeOH (2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (270 mg, 6.40 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (240 mg, 88 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 375.0 $(M+H)^+$.

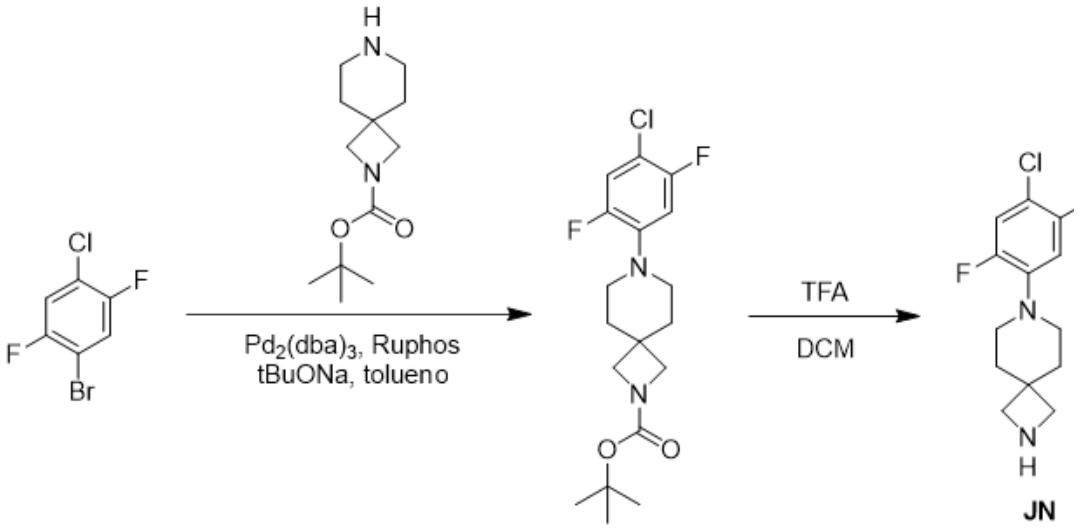
[00601] 4-(7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorobenzamida (Intermedio JM)



JL **JM**

[00602] A una solución de ácido 4-[7-(4-clorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-2-fluoro-benzoico (220 mg, 523 μmol, Intermedio JL) en DMSO (4 mL) se añadió DIEA (202.6 mg, 1.5 mmol), 3-aminopiperidina-2,6-diona (73.7 mg, 575 μmol), EDCI (251 mg, 1.3 mmol) y HOBt (106 mg, 784 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (condición de 0.8 g/l NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título (190 mg, 65 % de rendimiento, FA) como un sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 485.1 $(M+H)^+$.

[00603] 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (Intermedio JN)



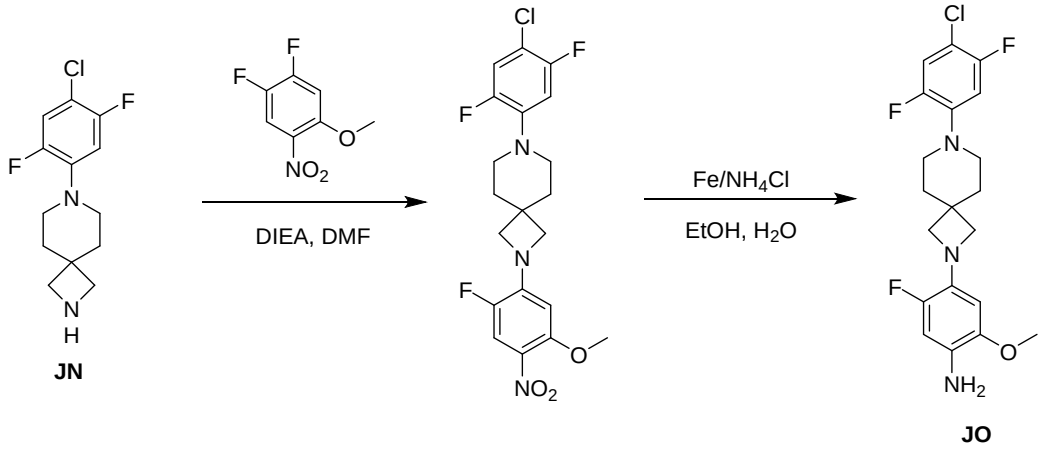
[00604] Paso 1 - Terc-butilo 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato

[00605] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (4 g, 20 mmol, CAS# 172921-33-4), terc-butil 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (3.98 g, 17.6 mmol, CAS# 236405-55-6), RuPhos (1.64 g, 3.52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.61 g, 1.76 mmol) y t-BuONa (3.38 g, 35.2 mmol) en tolueno (60 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=19/1) para dar el compuesto del título (4.6 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 373.1 $(M+H)^+$.

[00606] Paso 2 - 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

[00607] A una solución de terc-butilo 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (4.6 g, 9.9 mmol) en DCM (40 mL) se añadió TFA (9.82 g, 86.2 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3 g, TFA) en forma de aceite negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 273.1 $(M+H)^+$.

[00608] 4-(7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio JO)



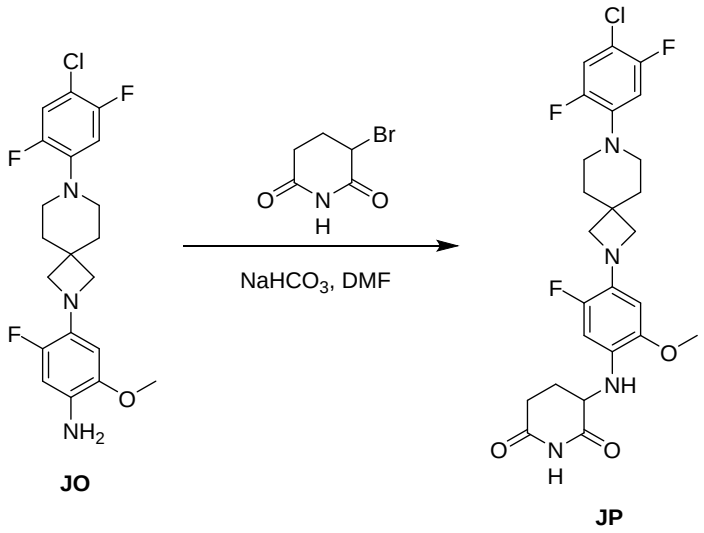
[00609] Paso 1 - 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

[00610] A una solución de 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (1.5 g, 3.9 mmol, Intermedio JN, TFA), 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (733 mg, 3.88 mmol, CAS# 66684-64-8) en DMF (10 mL) se añadió DIEA (5.01 g, 38.8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (3 × 30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 442.0 $(M+H)^+$.

[00611] Paso 2 - 4-(7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00612] Una mezcla de 7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (800 mg, 1.09 mmol), Fe (607 mg, 10.9 mmol) y NH_4Cl (581 mg, 10.9 mmol) en EtOH (20 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL), se filtró y se extrajo con EA (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (400 mg) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 412.1 $(M+H)^+$.

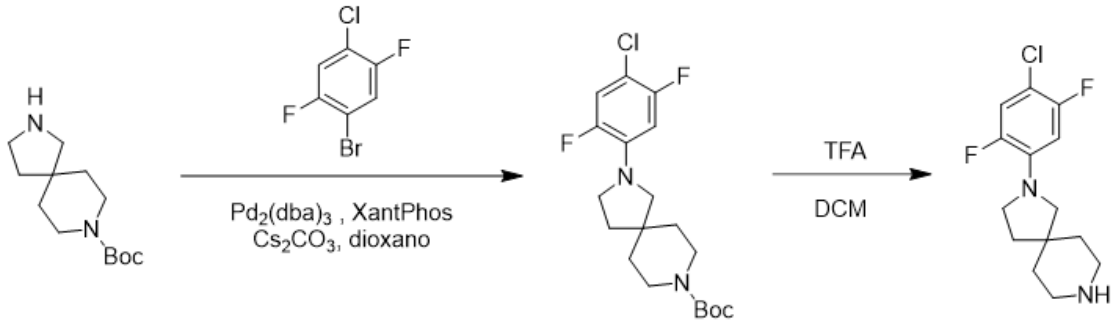
[00613] 3-((4-(7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio JP)



JO **JP**

[00614] A una solución de 4-(7-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (400 mg, 583 μmol, Intermedio JO), y 3-bromopiperidina-2,6-diona (224 mg, 1.17 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (245 mg, 2.91 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (100 mg, 33 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 523.0 $(M+H)^+$.

[00615] 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano (Intermedio JQ)



JQ

[00616] Paso 1 - Terc-butilo 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato

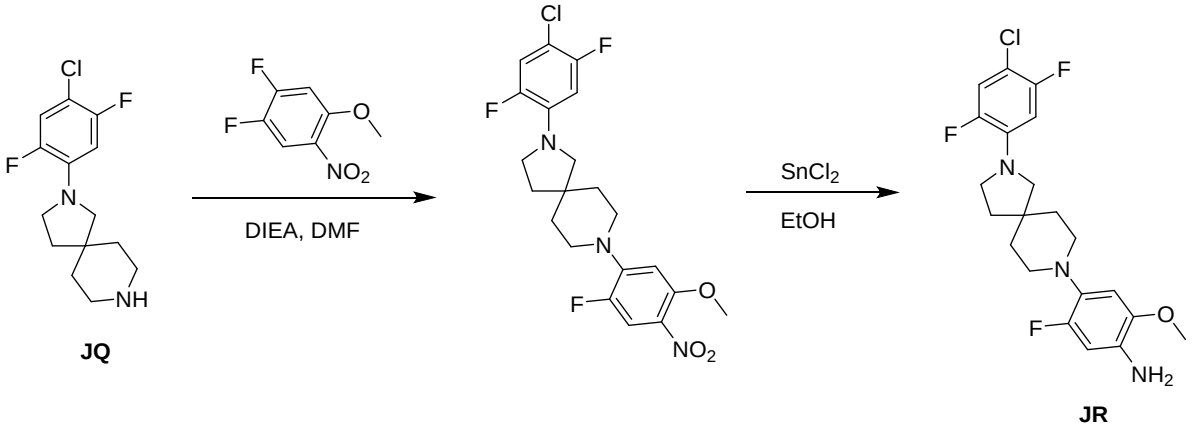
[00617] A una solución de 2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo (1.6 g, 6.7 mmol, CAS# 236406-39-6) en tolueno (20 mL) se le añadió 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (1.51 g, 6.66 mmol, CAS# 172921-33-4), tBuONa (1.92 g, 19.9 mmol), Xantphos (385 mg, 665 μmol) y $Pd_2(dba)_3$ (304

mg, 332 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (2.3 g, 78 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 387.1 $(M+H)^+$.

[00618] Paso 2 - 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano

[00619] A una solución de terc-butilo 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxilato (2.3 g, 6.0 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (7.68 g, 67.3 mmol). Después, la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.7 g) en forma de aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 286.9 $(M+H)^+$.

[00620] 4-(2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio JR)



[00621] Paso 1 - 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-8-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano

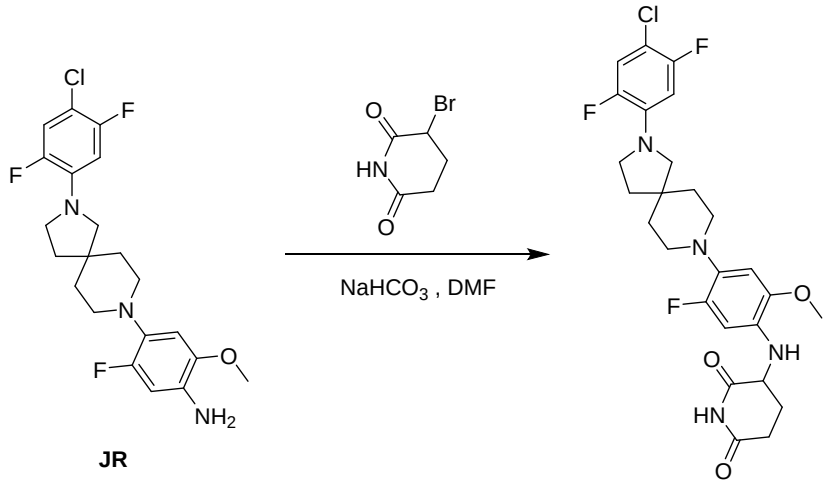
[00622] A una solución de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano (1.53 g, 5.34 mmol, Intermedio JQ) en DMF (10 mL) se añadió 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (1.01 g, 5.34 mmol) y DIEA (3.45 g, 26.6 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL), se filtró y la torta filtrada se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (2.3 g) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 455.9 $(M+H)^+$.

[00623] Paso 2 - 4-(2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00624] A una solución de 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-8-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decano (1 g, 2.19 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió diclorotina (2.08 g, 10.9 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$

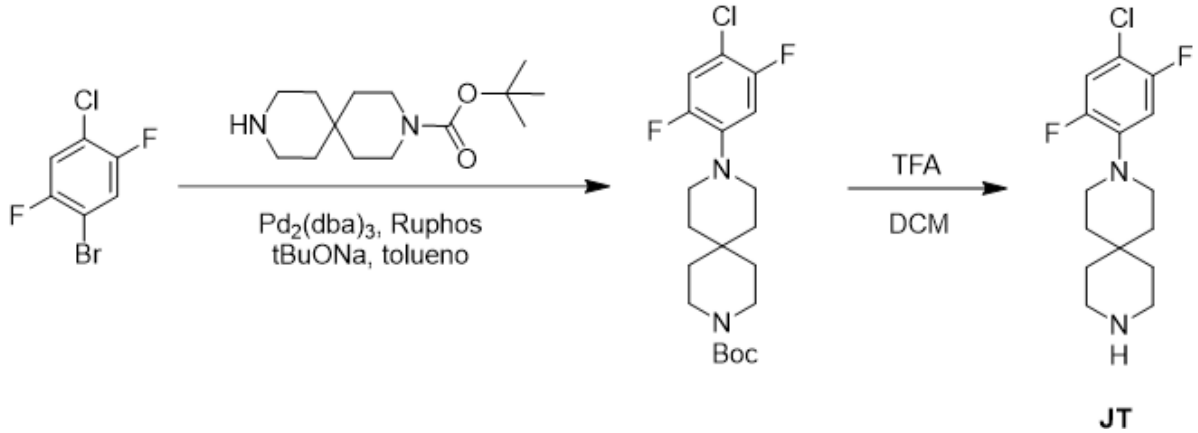
hasta que el pH fue 7. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (520 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 426.1 $(M+H)^+$.

[00625] 3-((4-(2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio JS)



[00626] A una solución de 4-(2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (200 mg, 469 μmol, Intermedio JR) en DMF (4 mL) se le añadió 3-bromopiperidina-2,6-diona (225 mg, 1.17 mmol, CAS# 62595-74-8) y $NaHCO_3$ (78.9 mg, 939 μmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (160 mg, 56 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 535.9 $(M+H)^+$.

[00627] 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano (Intermedio JT)



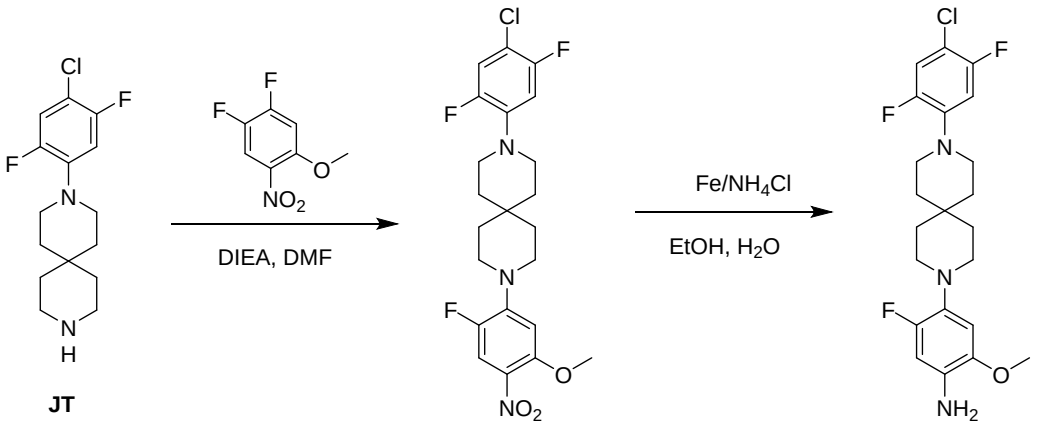
[00628] Paso 1 - Terc-butilo 9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato

[00629] Una mezcla de terc-butilo 3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato (2.24 g, 8.79 mmol, CAS# 173405-78-2), 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (2 g, 9 mmol), RuPhos (821 mg, 1.76 mmol, CAS# 172921-33-4), $Pd_2(dba)_3$ (805 mg, 880 μmol) y t-BuONa (1.69 g, 17.6 mmol) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=5/1). El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (2.5 g, 57 % de rendimiento) como un sólido oleoso amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 401.1 $(M+H)^+$.

[00630] Paso 2 - 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano

[00631] Una mezcla de terc-butilo 9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato (2.5 g, 5.0 mmol), TFA (4.91 g, 43.1 mmol) en DCM (20 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2 g, TFA) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 301.1 $(M+H)^+$.

[00632] 4-(9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio JU)



JT **JU**

[00633] Paso 1 - 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-9-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano

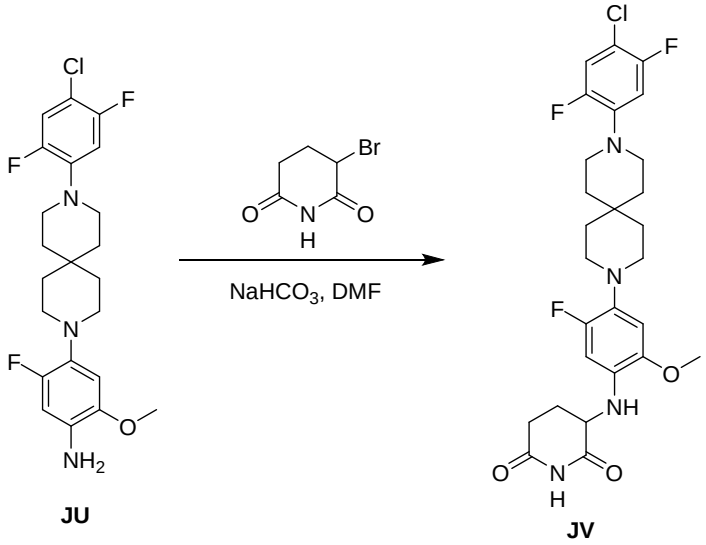
[00634] A una solución de 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano (1.5 g, 5.0 mmol, Intermedio JT), 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (943 mg, 4.99 mmol, CAS# 66684-64-8) en DMF

(15 mL) se añadió DIEA (6.45 g, 49.9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL), se filtró y la torta filtrada se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 470.1 $(M+H)^+$.

[00635] Paso 2 - 4-(9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00636] Una mezcla de 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-9-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecano (500 mg, 1.06 mmol), Fe (594 mg, 10.6 mmol), NH_4Cl (569 mg, 10.6 mmol) in EtOH (8 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL), se filtró y se extrajo con EA (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (400 mg) como aceite negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 439.8 $(M+H)^+$.

[00637] 3-((4-(9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio JV)

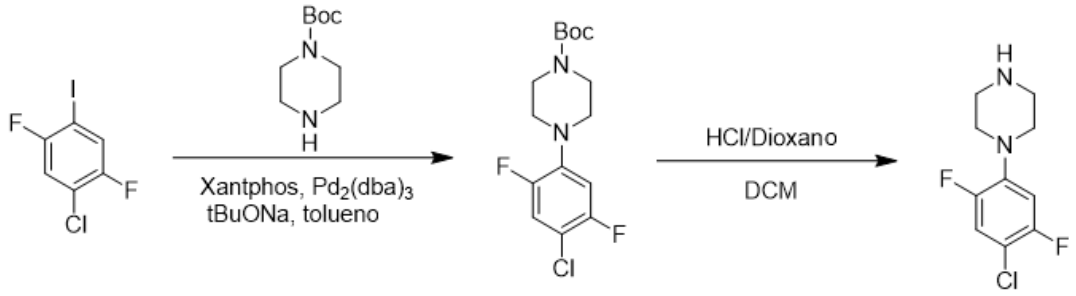


JU **JV**

[00638] A una solución de 4-(9-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (400 mg, 546 μmol, Intermedio JU), 3-bromopiperidina-2,6-diona (210 mg, 1.09 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (229 mg, 2.73 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (180 mg, 60 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 551.2

$(M+H)^+$.

[00639] 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazina (Intermedio JW)



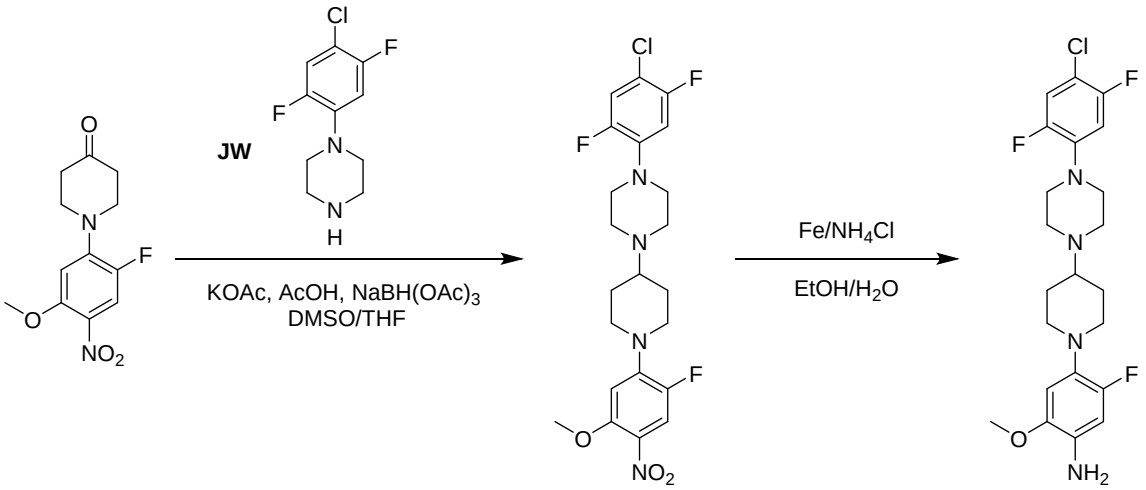
[00640] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-carboxilato

[00641] Una mezcla de 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (1 g, 4 mmol, CAS# 1097871-23-2), terc-butil piperazina-1-carboxilato (566 mg, 3.04 mmol, CAS# 57260-71-6), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (566 mg, 3.04 mmol) y tBuONa (1.46 g, 15.2 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (278 mg, 304 μmol) y Xantphos (176 mg, 307 μmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (990 mg, 88 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.9 $(M+H-56)^+$.

[00642] Paso 2 - 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazina

[00643] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato (3 g, 9 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título. (1.5 g, 69 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 233.1 $(M+H)^+$.

[00644] 4-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio JX)



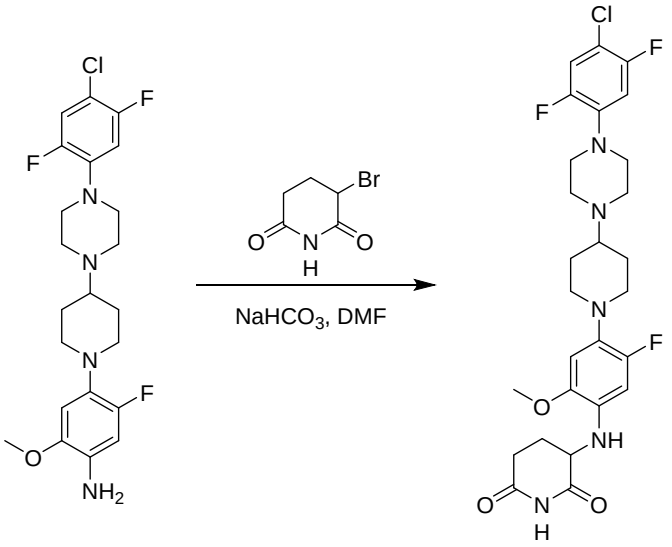
[00645] Paso 1 - 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-(1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)piperazina

[00646] A una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-ona (691 mg, 2.58 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del intermedio GI) y 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazina (600 mg, 2.58 mmol, Intermedio JW) en DMSO (10 mL) y THF (10 mL) se añadió gota a gota AcOH (464 mg, 7.74 mmol) y KOAc (759 mg, 7.74 mmol) a 25 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.64 g, 7.74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 484.8 $(M+H)^+$.

[00647] Paso 2 - 4-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00648] A una solución de 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-4-(1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-il)piperazina (500 mg, 1.03 mmol) en EtOH (3 mL), se añadió H_2O (3 mL) Fe (287 mg, 5.16 mmol) y NH_4Cl (441 mg, 8.25 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 73 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 454.8 $(M+H)^+$.

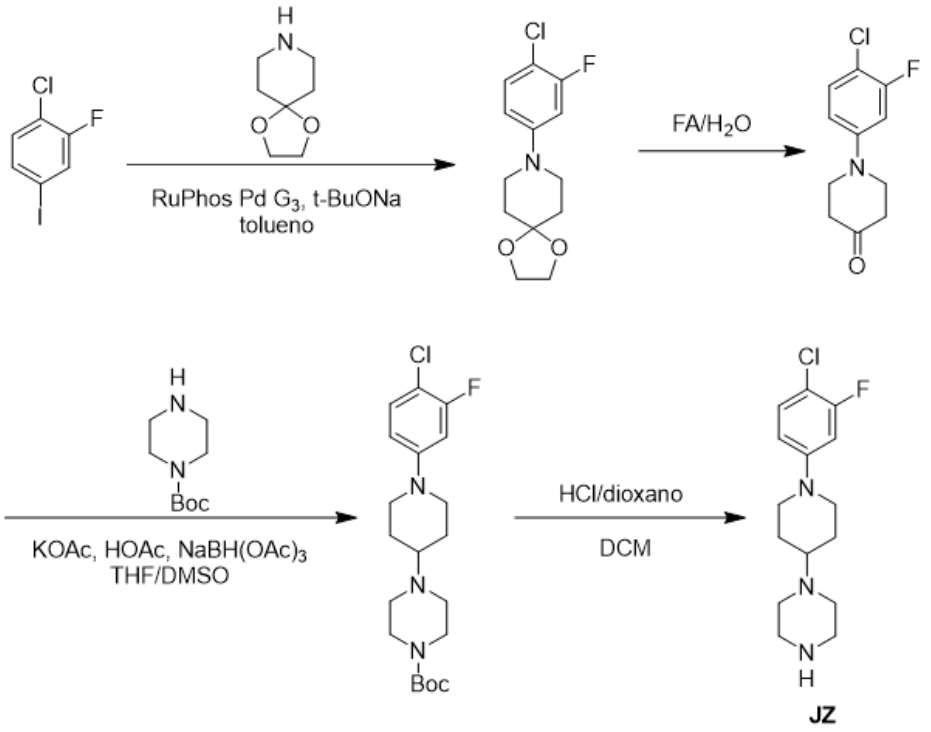
[00649] 3-((4-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio JY)



JX **JY**

[00650] A una solución de 4-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (200 mg, 439 μmol, Intermedio JX), 3-bromopiperidina-2,6-diona (168 mg, 879 μmol, CAS# 62595-74-8) en DMF anhidra (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (73.8 mg, 879 μmol), después se agitó la reacción a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (150 mg, 58 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 566.0 $(M+H)^+$.

[00651] 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazina (Intermedio JZ)



[00652] Paso 1 - 8-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

[00653] Una mezcla de 1-cloro-2-fluoro-4-yodo-benceno (6 g, 20 mmol, CAS# 202982-67-0) 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (10.1 g, 70.2 mmol, CAS# 177-11-7), t-BuONa (2.70 g, 28.1 mmol) y RuPhos Pd G3 (391 mg, 468 μmol) en tolueno (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 5/0) para dar el compuesto del título (5.59 g, 84 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 272.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.30 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 4H), 1.71 - 1.62 (m, 4H).

[00654] Paso 2 - 1-(4-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-ona

[00655] A una solución de 8-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (5 g, 20 mmol) en H_2O (15 mL) se añadió HCOOH (15 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del AF y, a continuación, se añadió NaOH 3M para ajustar el pH a 7. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 20/0) para dar el compuesto del título (3.28 g, 76 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 228.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.34 (t, *J* =

8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H).

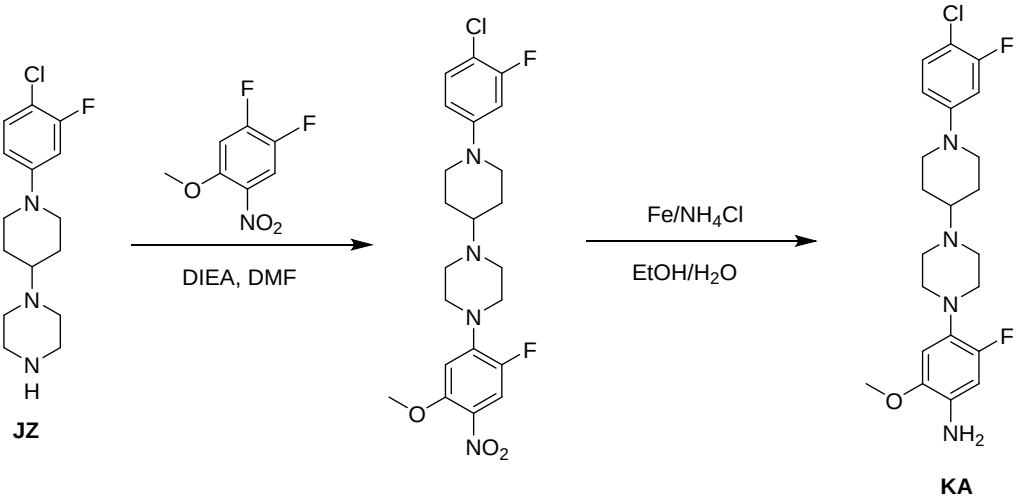
[00656] Paso 3 - Terc-butilo 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazina-1-carboxilato

[00657] A una solución de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperidin-4-ona (1 g, 4 mmol) y terc-butilo piperazina-1-carboxilato (1.23 g, 6.59 mmol, CAS#5 7260-71-6) en THF (16 mL) y DMSO (4 mL) se añadió KOAc (1.29 g, 13.2 mmol) y HOAc (1.32 g, 22.0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió NaBH(OAc)3 (2.79 g, 13.2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (20 mL) a 0 °C, y después se extrajo con EA (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (690 mg, 36 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 398.2 $(M+H)^+$.

[00658] Paso 4 - 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazina

[00659] A una solución de terc-butilo 4-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-piperidil]piperazina-1-carboxilato (690 mg, 1.73 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg, HCl) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 298.1 $(M+H)^+$.

[00660] 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio KA)



[00661] Paso 1 - 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-

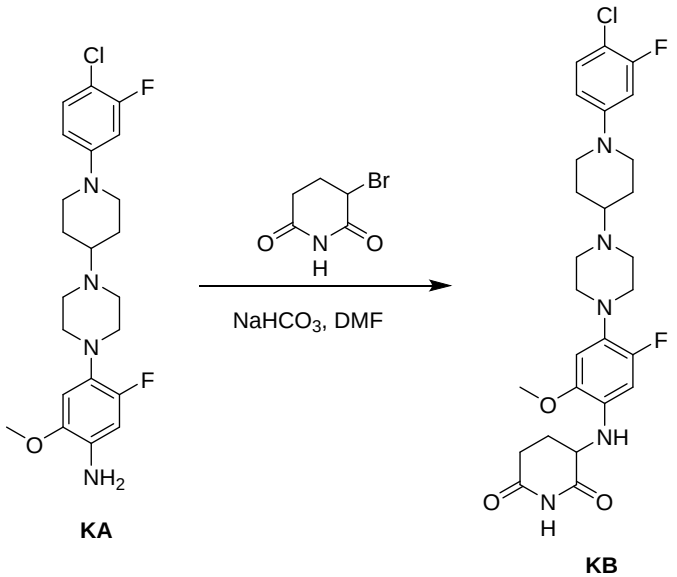
nitrofenil)piperazina

[00662] A una solución de 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-piperidil]piperazina (580 mg, 1.74 mmol, HCl, Intermedio JZ) y 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitrobenceno (328 mg, 1.74 mmol, CAS# 66684-64-8) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (719 mg, 5.21 mmol) y DIEA (673 mg, 5.21 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (80 mL) y se agitó durante 0.5 horas. El producto en bruto se trituró con H2O a 25 oC durante 0.5 horas y después se filtró para dar la torta de filtración como el compuesto del título (570 mg, 57% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 466.9 $(M+H)^+$.

[00663] Paso 2 - 4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00664] A una solución de 1-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-piperidil]-4-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)piperazina (300 mg, 643 μmol) en EtOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió Fe (252 mg, 4.50 mmol) y NH_4Cl (241 mg, 4.50 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar el filtrado. El filtrado se diluyó con H_2O (20 mL), se añadió $NH_3.H_2O$ para ajustar el pH a 8 y se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (240 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 437.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.29 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.5, 13.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.84 (*J* = 12.0 Hz, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).

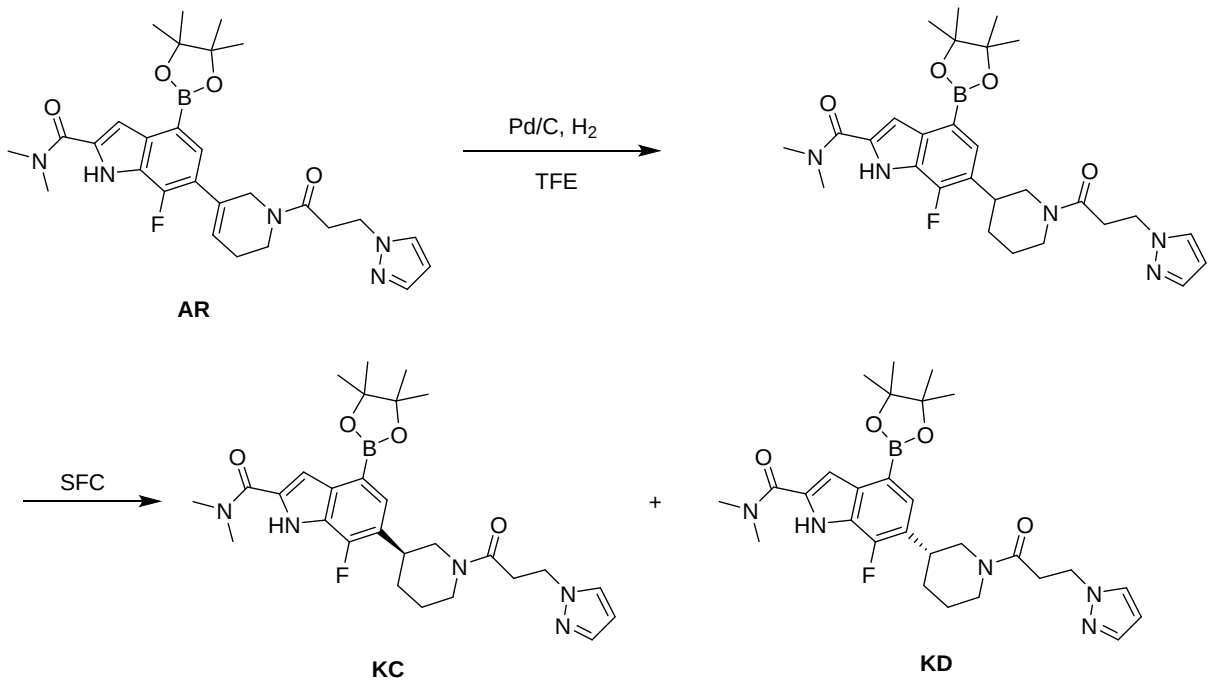
[00665] 3-((4-(4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio KB)



KA **KB**

[00666] A una solución de 4-[4-[1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-piperidil]piperazin-1-il]-5-fluoro-2-metoxi-anilina (240 mg, 549 μmol, intermedio KA) en DMF (8 mL) se añadió $NaHCO_3$ (138 mg, 1.65 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (316 mg, 1.65 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/EA=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (73 mg, 20 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 548.2 $(M+H)^+$.

[00667] (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KC) y (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KD)



[00668] Paso 1 - 6-[1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

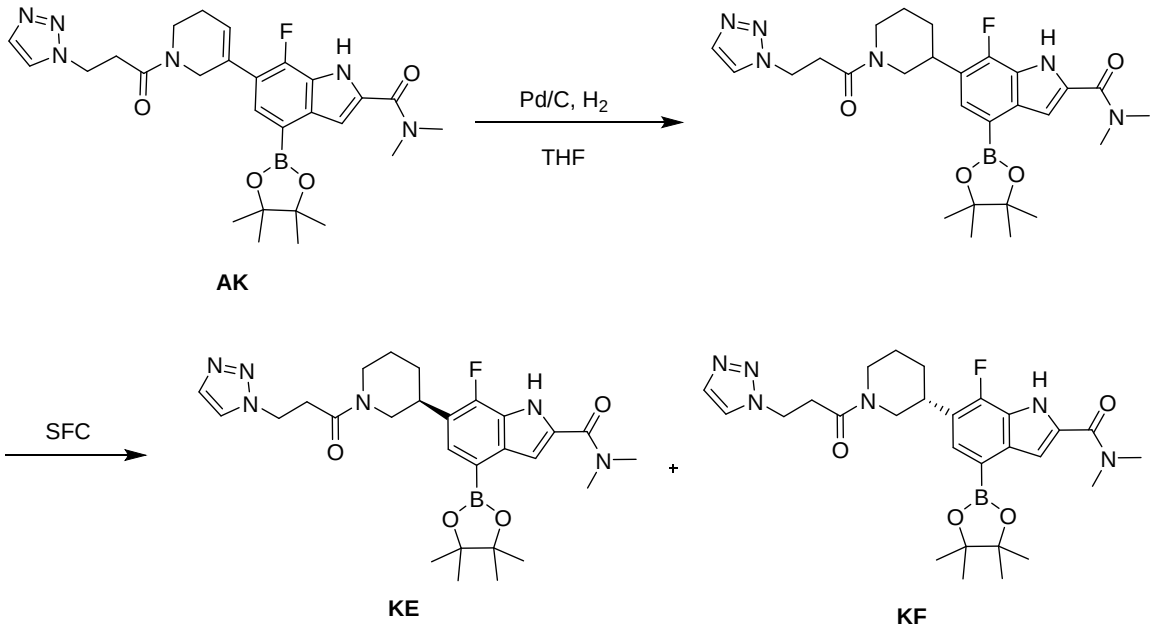
[00669] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1 g, 2 mmol, Intermedio AR) en TFE (10 mL) se añadió Pd/C (1.00 g, 940 μmol, 10 % en peso) a 25 °C, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró con THF sobre kieselguhr lentamente, manteniendo el sistema húmedo, después el licor de filtración se concentró *in vacuo*

para obtener el residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a DCM: MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 538.1 $(M+H)^+$.

[00670] Paso 2 - (S)-6-[1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida y (R)-6-[1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00671] La 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (700 mg, 1.30 mmol) se separó por SFC (columna: REGIS (R,R)WHELK-O1 (250 mm*25 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-ACN/i-PrOH (0.1% NH_3H_2O)]; % de B:45 %, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (400 mg) como sólido amarillo y el segundo isómero de elución (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (370 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 538.2 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

[00672] (S)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KE) y (R)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KF)



AK **KE** **KF**

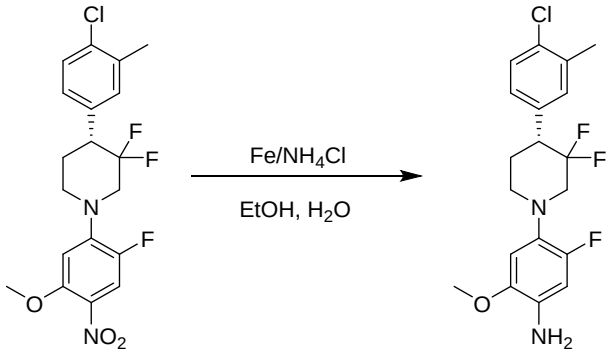
[00673] Paso 1 - 6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00674] A una solución de 7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (1.2 g, 2.2 mmol, Intermedio AK) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (1.2 g, 10 % en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (210 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 457.1$(M+H)^+$.

[00675] Paso 2 - (S)-6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida y (R)-6-[1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00676] La 7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3-piperidil]-1H-indol-2-carboxamida (210 mg, 390 μmol) se separó por SFC (columna: (s,s) WHELK-O1 (250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO2-ACN/MeOH(0.1% NH3H2O)];% de B:45 %, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución (S)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (60 mg, 28 % de rendimiento) como sólido blanco y el segundo isómero eluyente (R)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (52 mg, 24 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 537.2 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

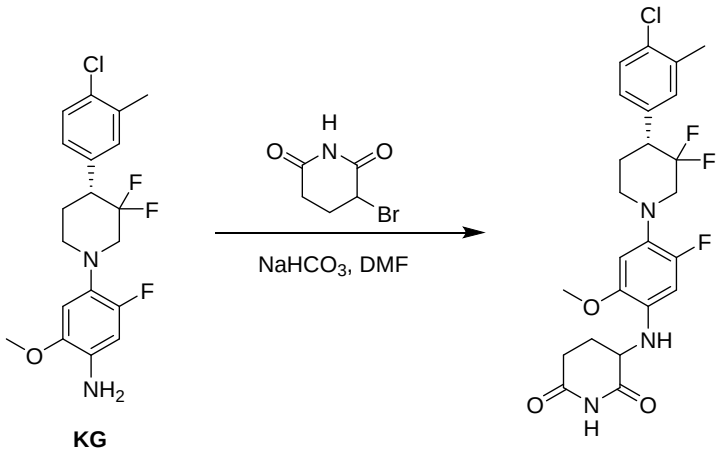
[00677] (R)-4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio KG)



IO **KG**

[00678] A una solución de (R)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoro-1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitrofenil)piperidina (200 mg, 482 μmol, Intermedio IO) en EtOH (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se añadió Fe (135 mg, 2.41 mmol) y NH_4Cl (206 mg, 3.86 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (130 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z 385.1* $(M+H)^+$.

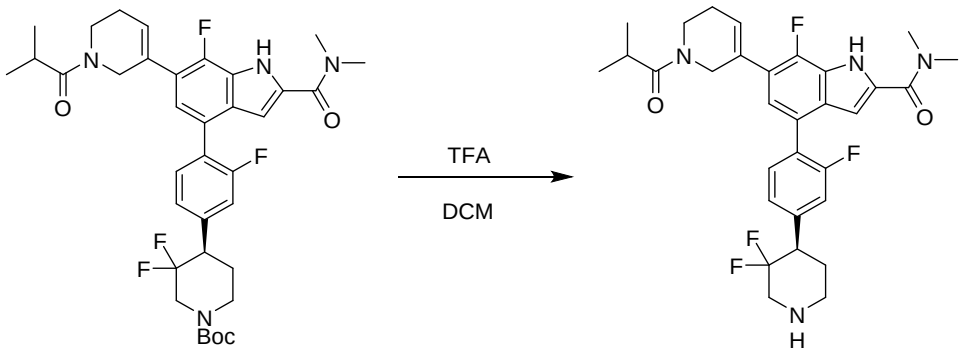
[00679] 3-((4-((R)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio KH)



KG **KH**

[00680] A una solución de (R)-4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (100 mg, 260 μmol, Intermedio KG) en DMF (2 mL) se añadió $NaHCO_3$ (65.5 mg, 780 μmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (99.79 mg, 520 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (110 mg) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 496.1 $(M+H)^+$.

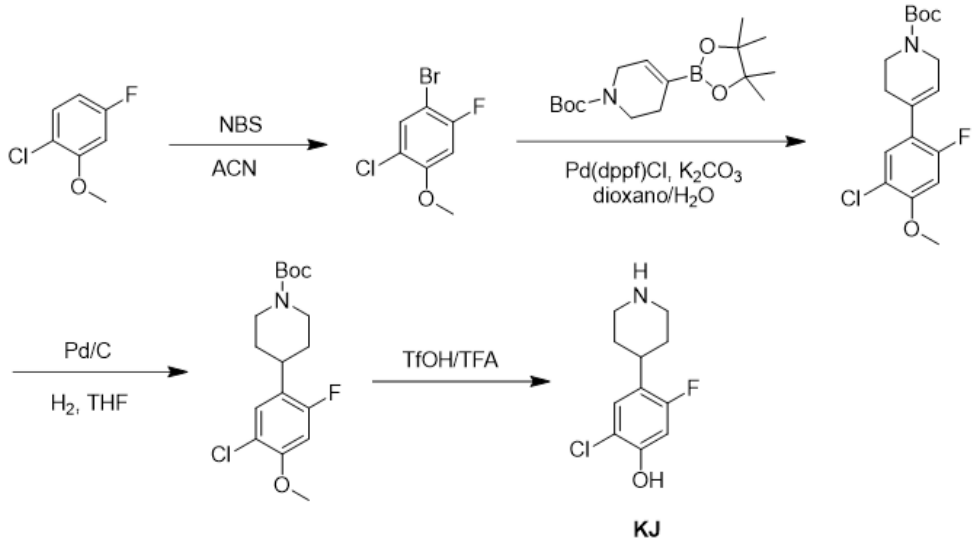
[00681] (R)-4-(4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-2-fluorofenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KI)



JA KI

[00682] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (300 mg, 447 μmol, Intermedio JA) en DCM (3 mL) se añadió TFA (255 mg, 2.2 mmol, 166 μl) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (190 mg, 75 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 571.3 $(M+H)^+$.

[00683] 2-Cloro-5-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenol (Intermedio KJ)



KJ

[00684] Paso 1 - 1-Bromo-5-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno

[00685] A una solución de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-benceno (8 g, 50 mmol, CAS# 450-89-5) en ACN (100 mL) se añadió NBS (12.4 g, 69.8 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de

petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para dar el compuesto del título (7 g, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 3H).

[00686] Paso 2 - Terc-butilo 4-(5-cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00687] Una mezcla de 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-metoxi-benceno (3 g, 12.5 mmol, CAS# 901236-75-7), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4.26 g, 13.8 mmol, CAS# 286961-14-6), K_2CO_3 (5.19 g, 37.6 mmol), y Pd(dppf)Cl_2 (917 mg, 1.25 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (8 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 10/0) para dar el compuesto del título (3.44 g, 78 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z 286.0* (M-55)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

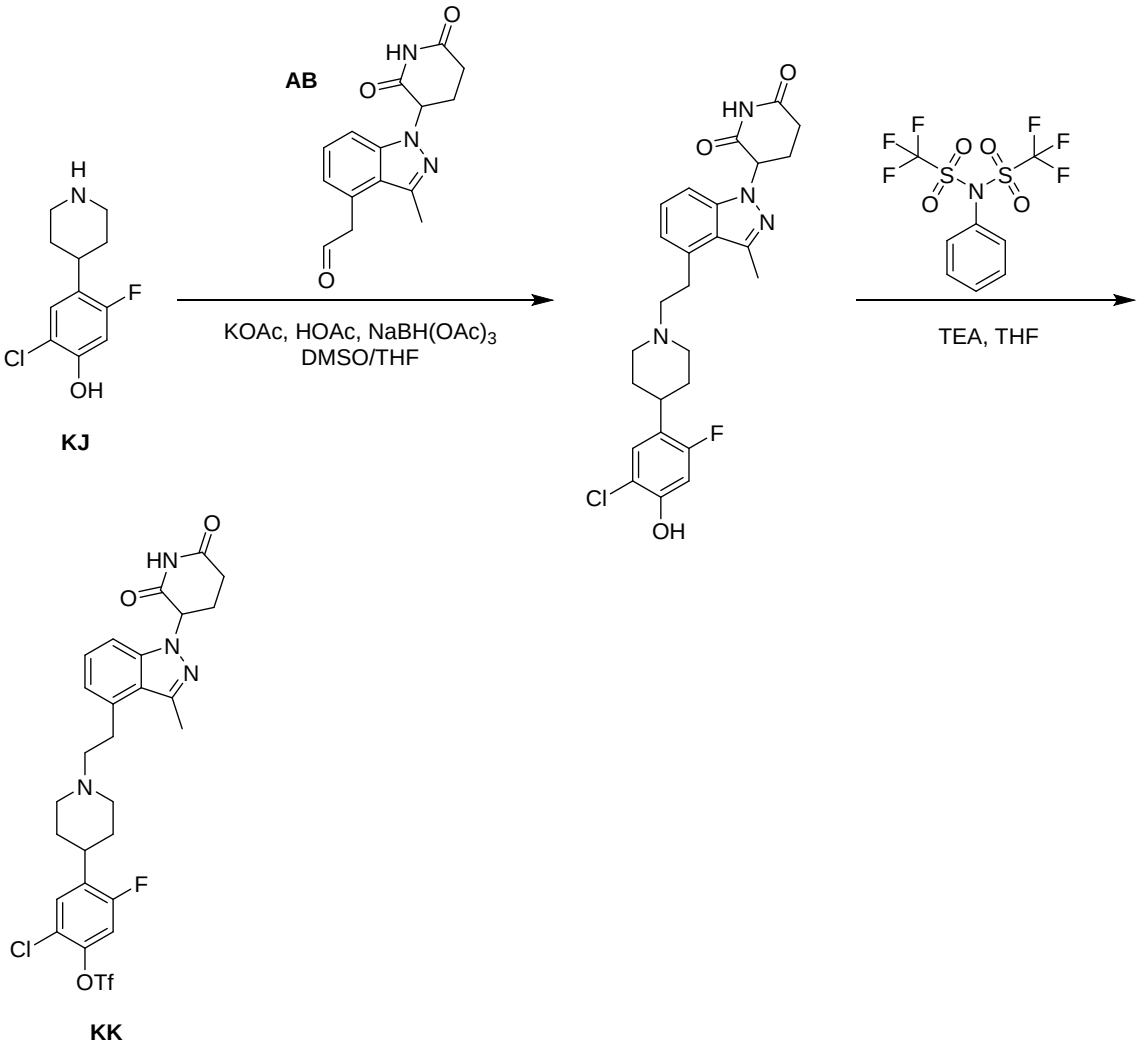
[00688] Paso 3 - Terc-butilo 4-(5-cloro-2-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-1-carboxilato

[00689] A una solución de terc-butilo 4-(5-cloro-2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (2 g, 6 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (2.00 g, 1.88 mmol, 10 % en peso) bajo Ar. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H2 (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la reacción se filtró cuidadosamente a través de kieselguhr y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.95 g) como sólido amarillo claro. LC-MS (ESI$^+$) *m/z 288.1* (M-55)$^+$.

[00690] Paso 4 - 2-Cloro-5-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenol

[00691] Una solución terc-butilo de 4-(5-cloro-2-fluoro-4-metoxi-fenil)piperidin-1-carboxilato (800 mg, 2.33 mmol) en TFA (4 mL) y TfOH (4 mL) se agitó a 80 °C durante 1 hora. Al finalizar, se sopló una corriente de gas N_2 sobre la mezcla de reacción para eliminar la mayor parte del ácido. A continuación, se ajustó el pH de la mezcla a 6 mediante NaOH 2M. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (530 mg, 81 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 230.1 (M+H)$^+$.

[00692] 2-Cloro-4-(1-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperidin-4-il)-5-fluorofenil trifluorometanosulfonato (Intermedio KK)



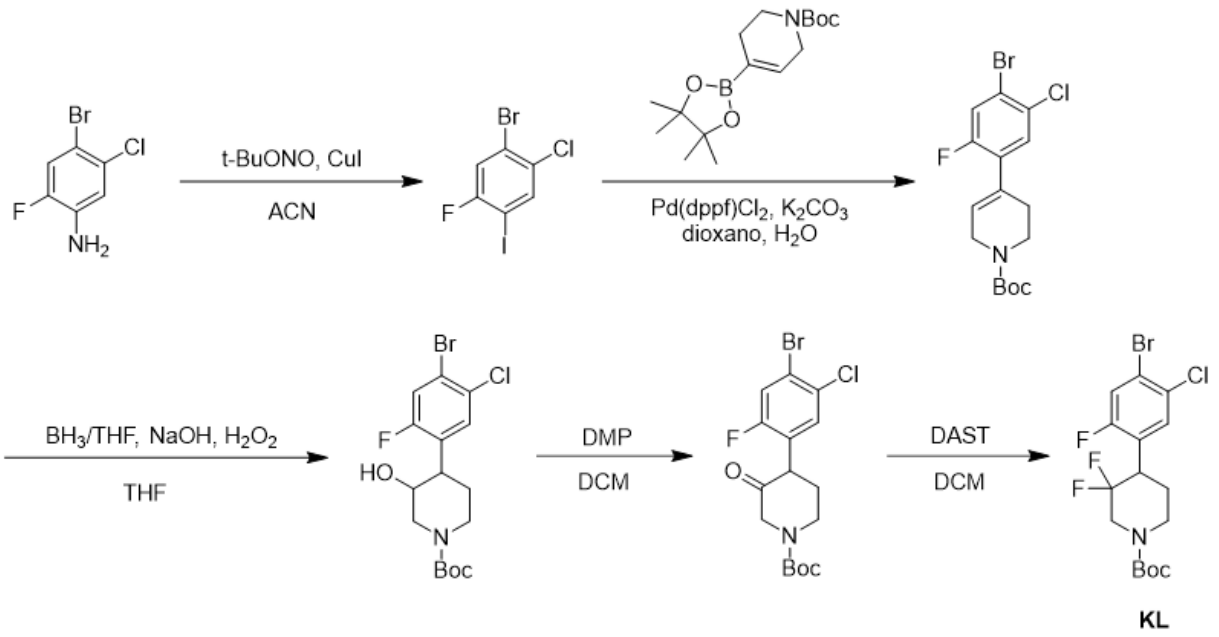
[00693] Paso 1 - 3-(4-(2-(4-(5-cloro-2-fluoro-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00694] A una solución de 2-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indazol-4-il]acetaldehído (220 mg, 771 μmol, Intermedio AB) y 2-cloro-5-fluoro-4-(4-piperidil)fenol (213 mg, 925 μmol, Intermedio KJ) en THF (4 mL) y DMSO (1 mL) se añadió KOAc (227 mg, 2.31 mmol), y HOAc (232 mg, 3.86 mmol) a 25 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (490 mg, 2.31 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1 a DCM/MeOH=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 83 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 499.2 $(M+H)^+$.

[00695] Paso 2 - 2-Cloro-4-(1-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperidin-4-il)-5-fluorofenil trifluorometanosulfonato

[00696] A una solución de 3-[4-[2-[4-(5-cloro-2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-1-piperidil]etil]-3-metil-indazol-1-il]piperidina-2,6-diona (360 mg, 721 μmol) en THF (10 mL) se añadió TEA (219 mg, 2.16 mmol), DMAP (8.81 mg, 72.2 μmol) y después 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (387 mg, 1.08 mmol, CAS# 37595-74-7). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (150 mg, 33 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 631.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), .21 - 3.07 (m, 5H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 5H), 2.24 - 2.12 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 4H).

[00697] Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio KL)



KL

[00698] Paso 1 - 1-Bromo-2-cloro-5-fluoro-4-yodobenceno

[00699] A una solución de 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-anilina (15 g, 67 mmol, CAS# 116369-24-5) en ACN (20 mL) se añadió nitrito de terc-butilo (10.3 g, 100 mmol, 11.9 mL) y CuI (15.2 g, 80.1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (7 g, 31 % de rendimiento) como sólido marrón.^1H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ = 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H).

[00700] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00701] Una mezcla de 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-yodobenceno (6.5 g, 19 mmol), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (5.99 g, 19.3 mmol, CAS# 286961-14-6), Pd(dppf)Cl_2 (1.42 g, 1.94 mmol), K_2CO_3 (8.04 g, 58.1 mmol) en dioxano (100 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (4.4 g, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 335.8 $(M-55)^+$.

[00702] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[00703] A una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (2 g, 5 mmol) en THF (16 mL) se le añadió BH_3.THF (1 M, 7.68 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A continuación, se añadió NaOH (511 mg, 12.8 mmol) en H_2O (2 mL) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. Por último, se añadió H_2O_2 (1.45 g, 12.8 mmol, 1.23 mL, solución al 30 %) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2.5 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se apagó con $Na_2S_2O_3$ (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (1.25 g, 60 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 353.1 $(M+H)^+$.

[00704] Paso 4 - Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopiperidina-1-carboxilato

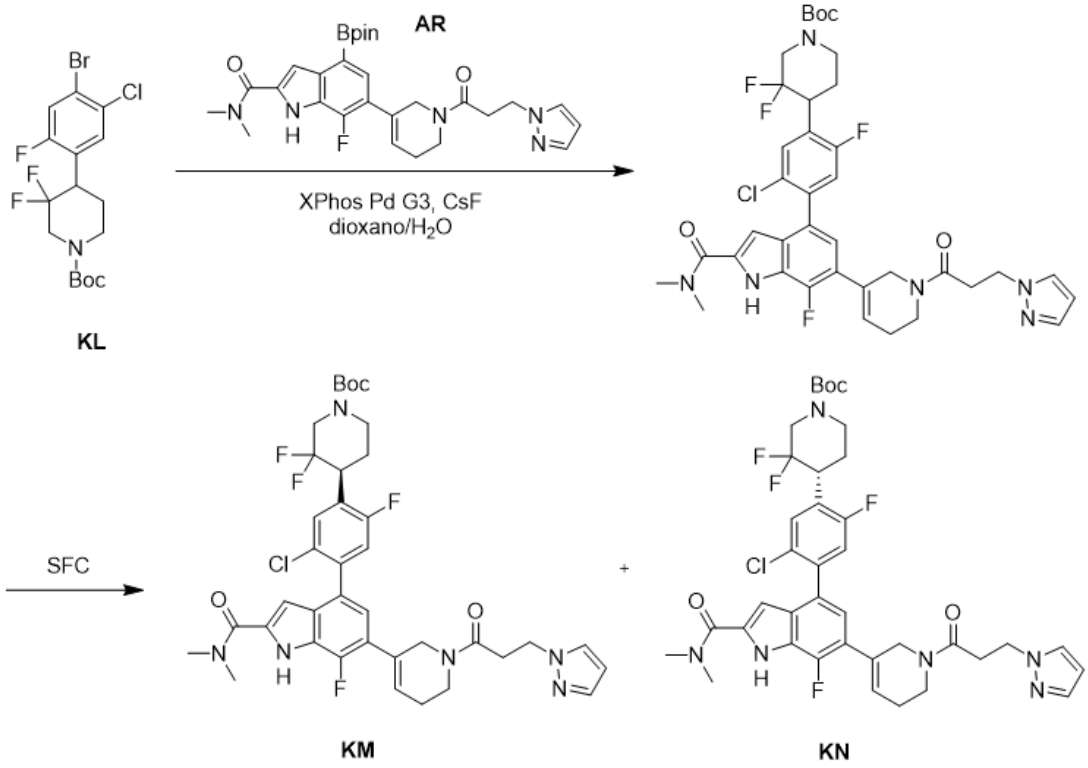
[00705] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (1.25 g, 3.06 mmol) en DCM (10 mL) se añadió DMP (1.95 g, 4.59 mmol, 1.42 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. Una vez completado, la mezcla se apagó con $Na_2S_2O_3$ (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1 g, 80 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 351.9 $(M-55)^+$.

[00706] Paso 5 - Terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

[00707] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopiperidina-1-carboxilato

(900 mg, 2.21 mmol), y DAST (713 mg, 4.43 mmol, 584 µl) en DCM (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se apagó con $NaHCO_3$ (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (500 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 373.9 $(M+H)^+$.

[00708] Terc-butilo (S)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio KM) y terc-butil (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (Intermedio KN)



[00709] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

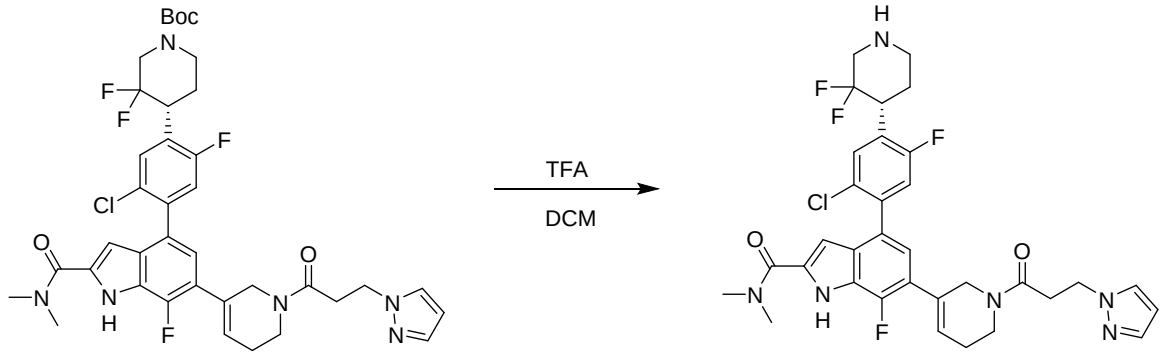
[00710] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (200 mg, 466 µmol, Intermedio KL), 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-

carboxamida (249 mg, 466 μmol, Intermedio AR), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (38.1 mg, 46.6 μmol), y K_2CO_3 (193 mg, 1.40 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (300 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 758.3 $(M+H)^+$.

[00711] Paso 2 - Terc-butil (S)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato y terc-butil (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

[00712] El terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10um); fase móvil: [CO_2-MeOH(0.1%NH_3H_2O)];% de B:45 %, modo de elución isocrática) para dar el primer isómero de elución terc-butilo (S)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (80 mg, 27 % de rendimiento) y el segundo isómero de elución terc-butil (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (80 mg, 27% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 757.3 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

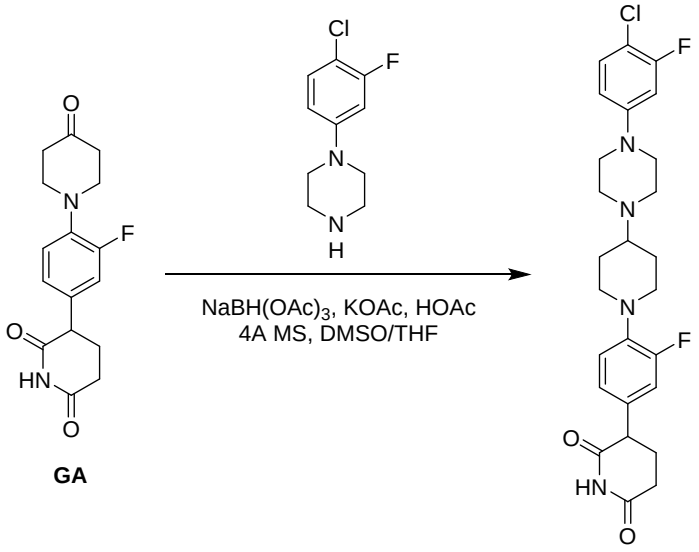
[00713] (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KO)



KN **KO**

[00714] A una solución de terc-butilo (R)-4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (80.00 mg, 105 μmol, Intermedio KN) en DCM (10 mL) se añadió TFA (12.0 mg, 105 μmol, 7.85 μl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (80 mg) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 657.4 $(M+H)^+$.

[00715] 3-(4-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio KP)

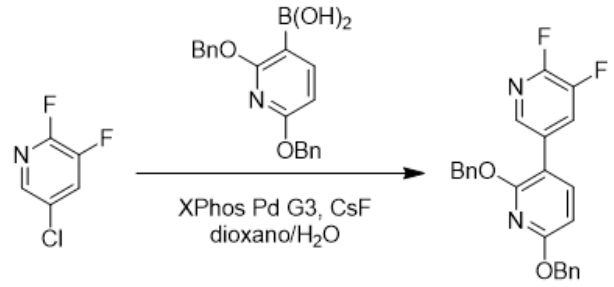


GA **KP**

[00716] A una solución de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperazina (346 mg, 1.38 mmol, HCl, CAS# 565473-01-0) en DMSO (5 mL), se le añadió THF (5 mL) 4Å molecular (300 mg, 985 μmol) y KOAc (193 mg, 1.97 mmol) hasta que el pH fue 6. Después se añadió 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (300 mg, 985 μmol, Intermedio GA) y HOAc (177 mg, 2.96 mmol, 169 μl) hasta que el pH fue

4. A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (522 mg, 2.46 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió agua (5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1, THF: EA = 1:1 a 1:0) para dar el compuesto del título (150 mg, 15 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 503.2 $(M+H)^+$.

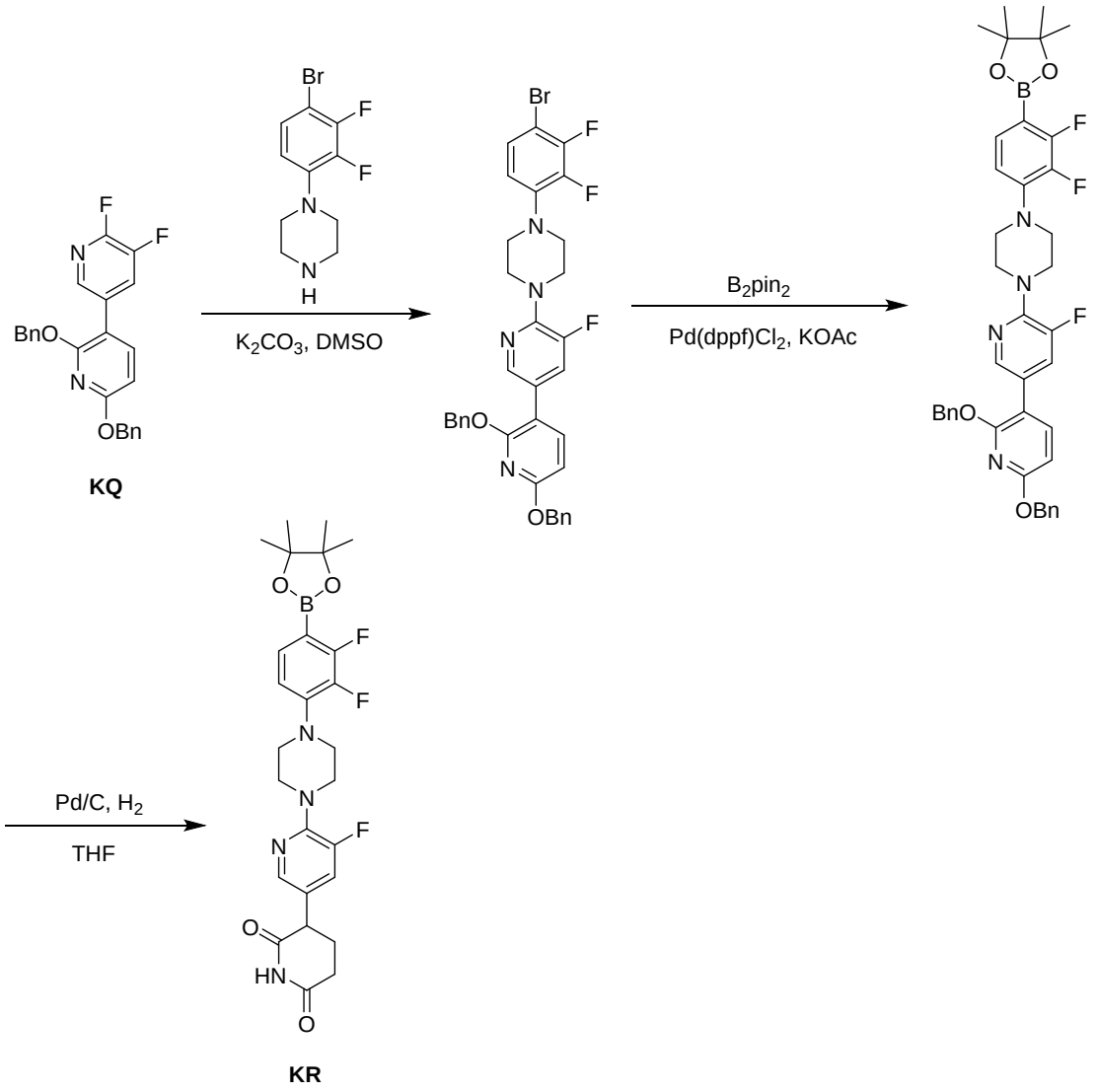
[00717] 2,6-Bis(benciloxi)-5',6'-difluoro-3,3'-bipiridina (Intermedio KQ)



KQ

[00718] Una mezcla de 5-cloro-2,3-difluoro-piridina (2 g, 10 mmol, CAS#89402-43-7), (2,6-dibenciloxi-3-piridil)ácido borónico (4.93 g, 14.7 mmol, CAS# 2096339-92-1), XPhos Pd G3 (1.13 g, 1.34 mmol) y CsF (6.10 g, 40.1 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo= 20/1) para dar el compuesto del título (5 g, 68 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 405.2 $(M+H)^+$.

[00719] 3-(6-(4-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio KR)



[00720] Paso 1- 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[00721] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(5,6-difluoro-3-piridil)piridina (1 g, 3 mmol, Intermedio KQ) y 1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)piperazina (930 mg, 2.97 mmol, CAS# 1121610-13-6) en DMSO (10 mL) se añadió K_2CO_3 (1.03 g, 7.42 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (1.1 g, 63 % de rendimiento) para dar el compuesto del título (5 g, 68 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 661.2 $(M+H)^+$.

[00722] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

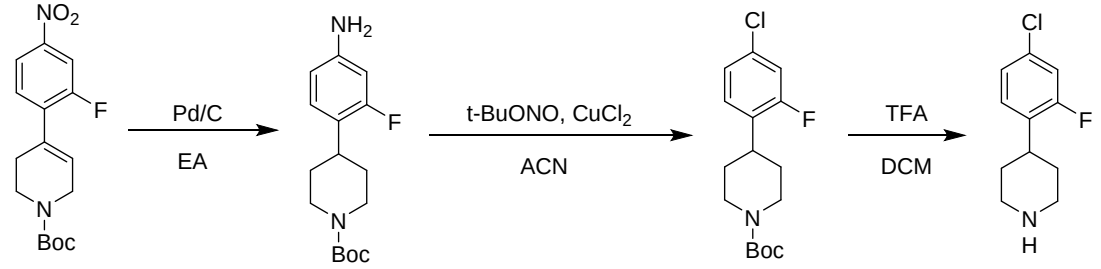
il)fenil)piperazin-1-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[00723] Una mezcla de 1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]piperazina (500 mg, 756 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (384 mg, 1.51 μmol), Pd(dppf)Cl_2.CH2Cl_2 (123 mg, 151 μmol), y KOAc (223 mg, 2.27 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y obtener un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (200 mg, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 708.2 (M+H)$^+$.

[00724] Paso 3 - 3-(6-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona

[00725] Una mezcla de 1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (200 mg, 282 μmol), Pd/C (200 mg, 187 μmol, 10 % en peso) en THF (5 mL) se desgasificó y purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (160 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 531.2 (M+H)$^+$.

[00726] 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (Intermedio KS)



KS

[00727] Paso 1 - Terc-butilo 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00728] Una mezcla de terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (11.8 g, 38.1 mmol), 1-bromo-2-fluoro-4-nitrobenceno (7 g, 30 mmol, CAS# 185331-69-5), Pd(dppf)Cl_2 (2.33 g, 3.18 mmol), y K_2CO_3 (13.1 g, 95.4 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (14 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 266.9 $(M-55)^+$.

[00729] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00730] A una solución de terc-butilo 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (2 g, 6.20 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió Pd/C (10 % en peso, 2 g) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 15 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 238.9 $(M-55)^+$.

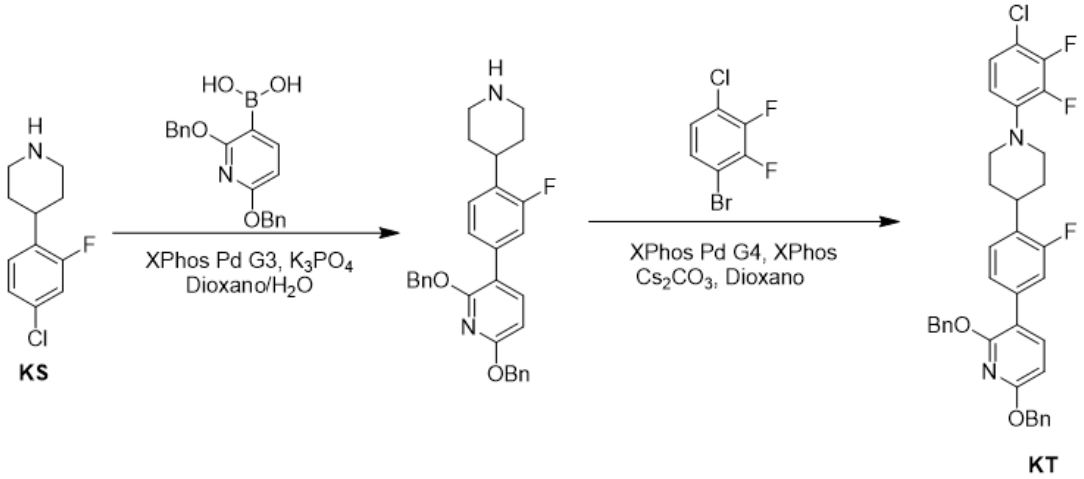
[00731] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00732] A una solución de terc-butilo 4-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (1.8 g, 6.1 mmol) en ACN (20 mL) se añadió terc-butilo nitrito (945 mg, 9.17 mmol, 1,09 mL) y CuCl2 (986 mg, 7.34 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Al finalizar, la mezcla se enjuagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2 g) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 258.0 $(M-55)^+$.

[00733] Paso 4 - 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina

[00734] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (2 g, 6.37 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1.54 g, 1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1 g, 73 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 214.0 $(M-100)^+$.

[00735] 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piridina (Intermedio KT)



KS KT

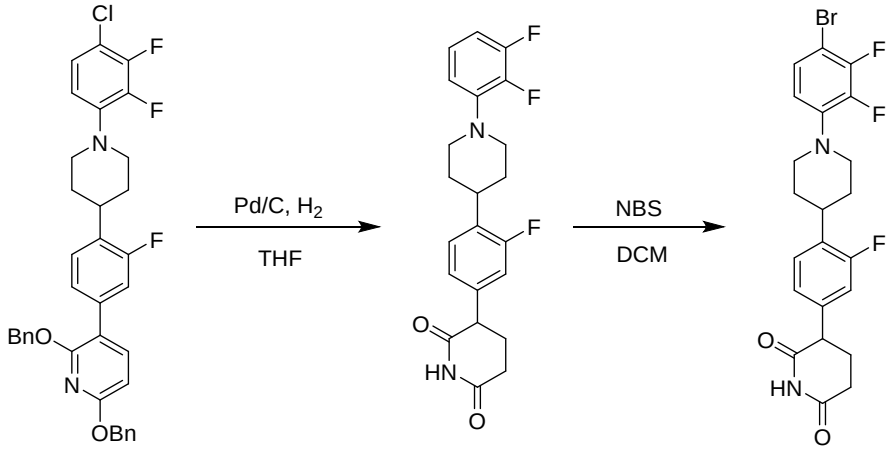
[00736] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piridina

[00737] Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (1 g, 5 mmol, Intermedio KS), (2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)ácido borónico (1.57 g, 4.68 mmol, CAS# 2096339-92-1), XPhos Pd G3 (396 mg, 467 μmol), y K_3PO_4 (2.98 g, 14.0 mmol) en dioxano (40 mL) y H_2O (4 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.2 g, 55 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 469.2 $(M+H)^+$.

[00738] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piridina

[00739] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piridina (650 mg, 1.39 mmol), 1-bromo-4-cloro-2,3-difluorobenceno (315.50 mg, 1.39 mmol, CAS# 1000574-47-9), XPhos (66.13 mg, 138.72 μmol), Xphos Pd G4 (119.37 mg, 138.72 μmol) y Cs_2CO_3 (1.36 g, 4.16 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 59 % de rendimiento)) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 615.2 $(M+H)^+$.

[00740] 3-(4-(1-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio KU)



KT **KS**

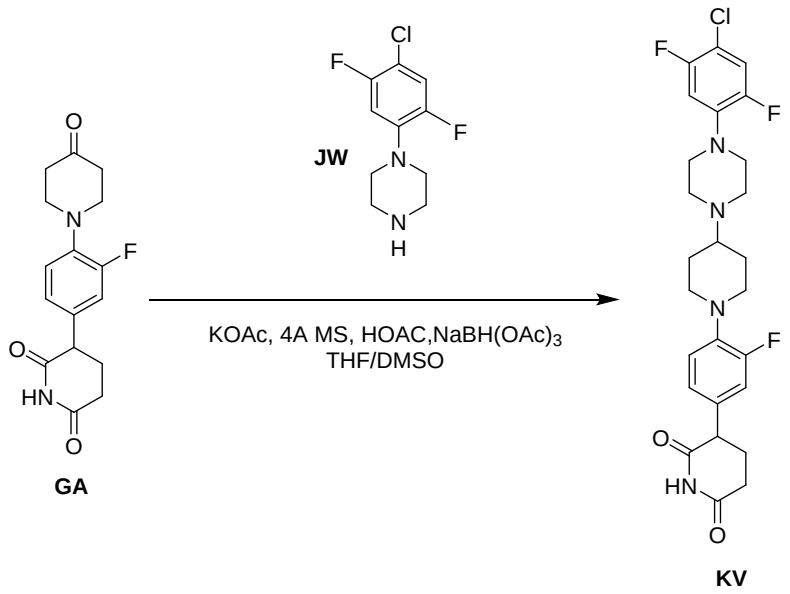
[00741] Paso 1 - 3-(4-(1-(2,3-Difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[00742] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piridina (500 mg, 812 μmol, intermedio KT) en THF (5 mL) se añadió Pd/C (10 % en peso, 500 mg) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completado el proceso, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (200 mg, 61 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 403.2 $(M+H)^+$.

[00743] Paso 2 - 3-(4-(1-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

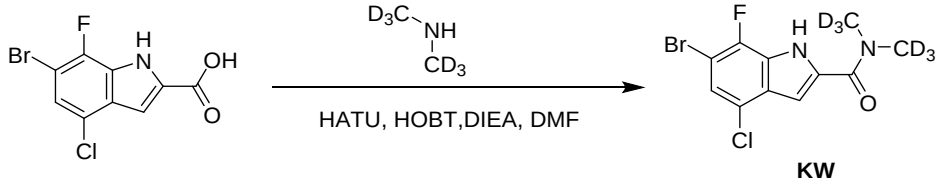
[00744] A una solución de 3-(4-(1-(2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidin-2,6-diona (200 mg, 497 μmol) en DCM (10 mL) se añadió NBS (88.4 mg, 497 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg, 42 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 483.0 $(M+H)^+$.

[00745] 3-(4-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio KV)



[00746] A una solución de 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperazina (265 mg, 986 μmol, Intermedio JW) en THF (4 mL) y DMSO (4 mL) se añadieron tamices moleculares 4Å (400 mg), y KOAc (121 mg, 1l23 mmol) hasta pH 6-7. A continuación, se añadió 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (250 mg, 822 μmol, Intermedio GA) en seguido de HOAc (148 mg, 2.46 mmol, 141 μl) gota a gota hasta pH 3-4. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas y, a continuación, se añadió gota a gota $NaBH(OAc)_3$ (696 mg, 3.29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (138 mg, 32 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 521.1 $(M+H)^+$.

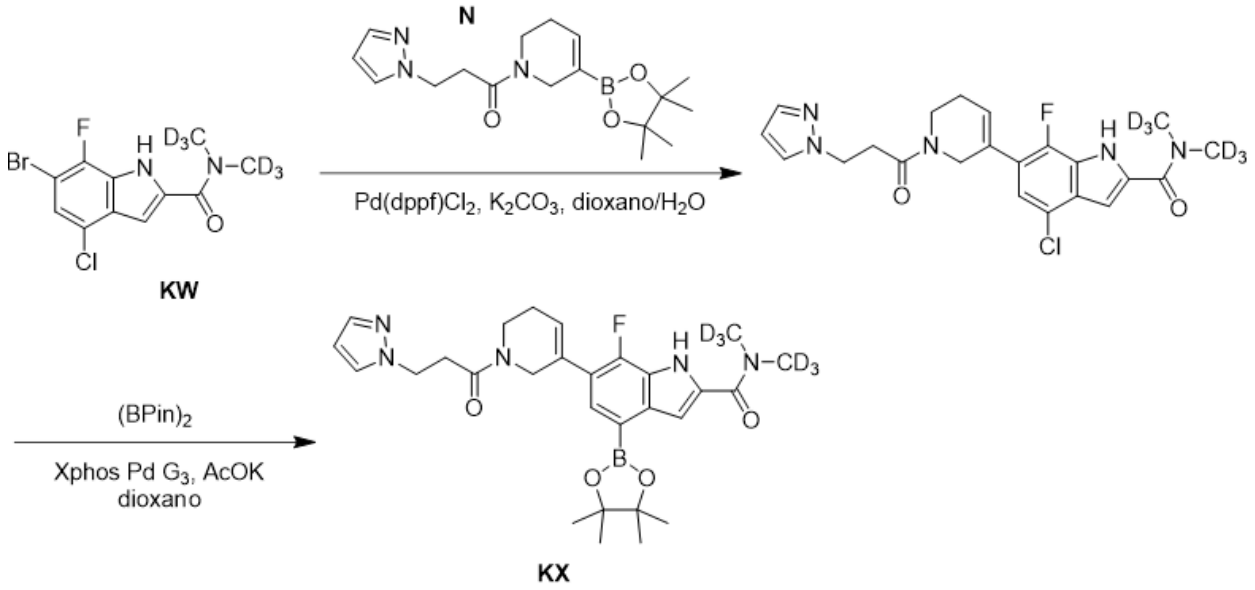
[00747] 6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KW)



[00748] A una solución de ácido 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (1.3 g, 4.44 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio T) en DMF (15 mL) se añadió HATU (2.20 g, 5.78 mmol), DIEA (2.87 g, 22.2 mmol) y HOBt (901 mg, 6.67 mmol) a 0 °C. A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos y se añadió clorhidrato de 1,1,1-trideuterio-N-(trideuteriometil)metanamina (701 mg, 8.00 mmol, CAS#53170-19-7) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se trituró con H_2O (30 mL) a 25 °C durante 0.5 horas, después se filtró la mezcla y la

torta del filtro se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (1.2 g, 83 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 324.8 $(M-H)^+$.

[00749] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio KX)



[00750] Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-1H-indol-2-carboxamida

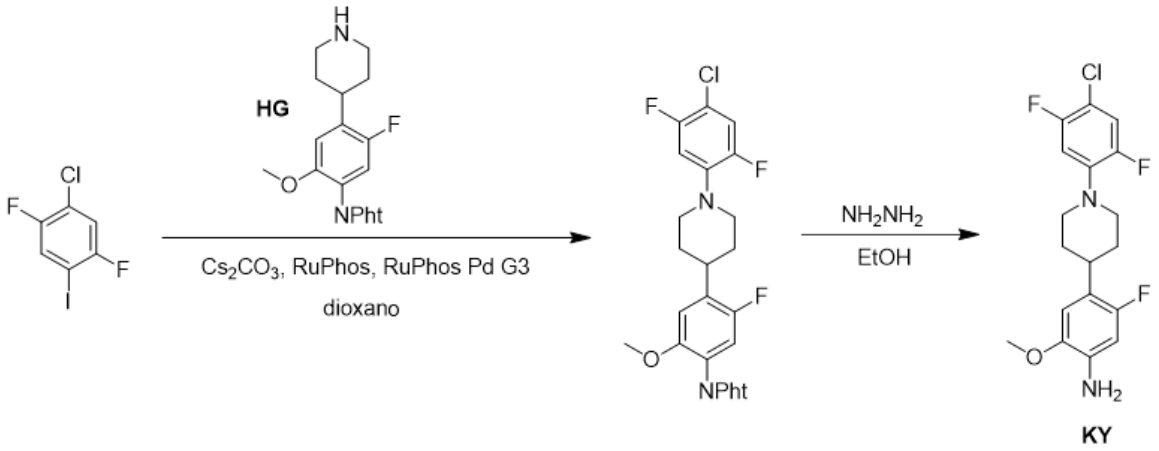
[00751] A una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-1H-indol-2-carboxamida (1.02 g, 3.13 mmol, Intermedio KW), 3-(1H-pirazol-1-il)-1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propan-1-ona (1.55 g, 4.69 mmol, Intermedio N) en dioxano (12 mL) y H_2O (2.5 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (256 mg, 313 μmol) y K_2CO_3 (1.30 g, 9.39 mmol) a 25 °C, Después la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=0/1) para dar el compuesto del título (0.8 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 450.1 $(M+H)^+$.

[00752] Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida

[00753] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-bis(metil-d3)-1H-indol-2-carboxamida (800 mg, 1.78 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (903 mg, 3.56 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió XPhos Pd G_3 (150 mg, 178 μmol) y AcOK (524 mg, 5.33 mmol) a 25 °C. A continuación, la reacción

se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=0/1) para dar el compuesto del título (620 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 452.3 $(M+H)^+$.

[00754] 4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio KY)



[00755] Paso 1 - 2-(4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

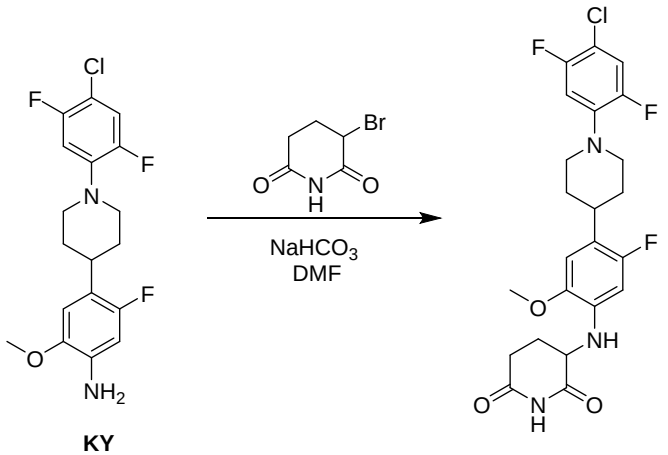
[00756] Una solución de 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (3.00 g, 10.9 mmol, CAS# 1097871-23-2), 2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolina-1,3-diona (3.87 g, 10.9 mmol, Intermedio HG), RuPhos (510 mg, 1.09 mmol), RuPhos Pd G3 (914 mg, 1.09 mmol), y Cs_2CO_3 (10.6 g, 32.7 mmol) en dioxano (60 mL) se agitó a 100 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (700 mg) como sólido amarillo claro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 500.9 $(M+H)^+$.

[00757] Paso 2 - 4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[00758] Una solución de 2-(4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (700 mg, 1.35 mmol) y $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (794 mg, 13.4 mmol, 769 µl) en EtOH (8 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas en condiciones de N_2. Una vez completada, la mezcla se apagó con adición de H_2O (3 mL) y se extrajo con EA (3 × 5 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (540 mg, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.50

(dd, *J* = 7.2, 12.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 1.85 (dq, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H).

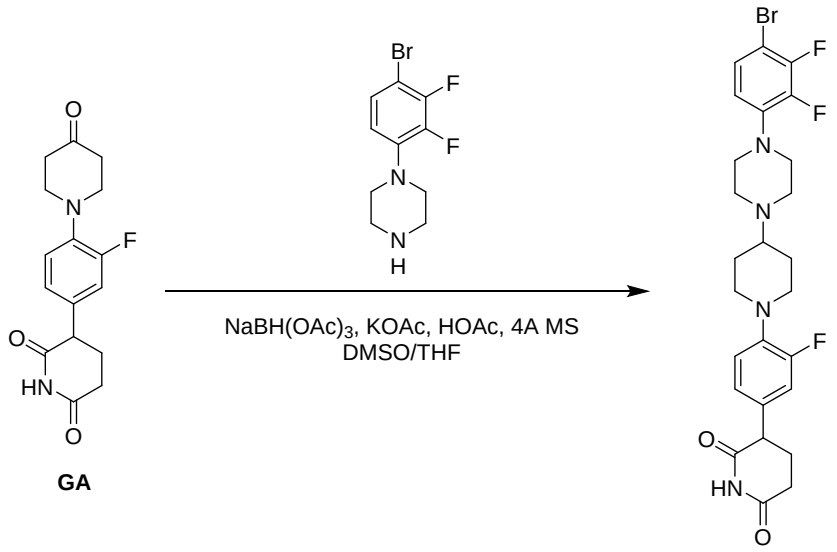
[00759] 3-((4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidin-2,6-diona (Intermedio KZ)



KY **KZ**

[00760] Se agitó a 80 °C durante 24 horas una solución de 4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (540 mg, 1.46 mmol, intermedio KY), 3-bromopiperidina-2,6-diona (559 mg, 2.91 mmol, CAS# 62595-74-8) y $NaHCO_3$ (611 mg, 7.28 mmol, 283 µl) en DMF (10 mL). Una vez completado, el residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato de amonio) y, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 2/1) dan el compuesto del título (220 mg) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 482.1 $(M+H)^+$.

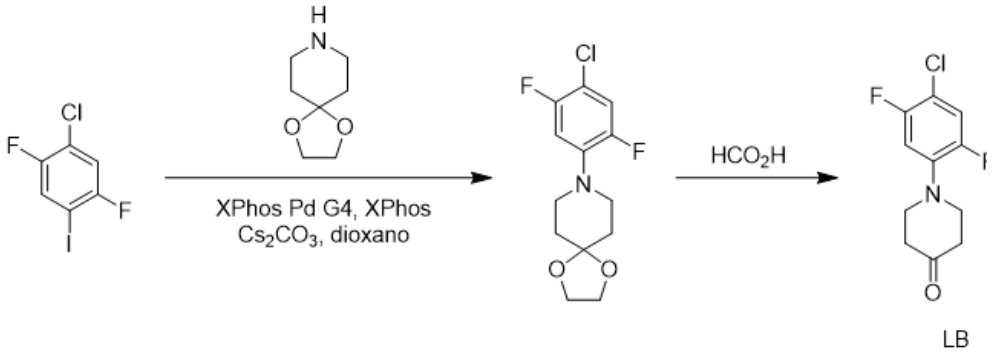
[00761] 3-(4-(4-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LA)



GA **LA**

[00762] A una solución de 1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)piperazina (327 mg, 1.18 mmol, CAS# 1121610-13-6) en THF (5 mL), se añadió DMSO (5 mL) 4A MS (500 mg) y KOAc (193 mg, 1.97 mmol) hasta pH 6, entonces se añadió 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (300 mg, 985 μmol, Intermedio GA), y HOAc (177 mg, 2.96 mmol) hasta que el pH fue 4. A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (522 mg, 2.46 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió agua (5 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 0/1, THF: EA = 1:1 a 1:0) para dar el compuesto del título (150 mg, 15 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 565.1 $(M+H)^+$.

[00763] 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona (Intermedio LB)



LB

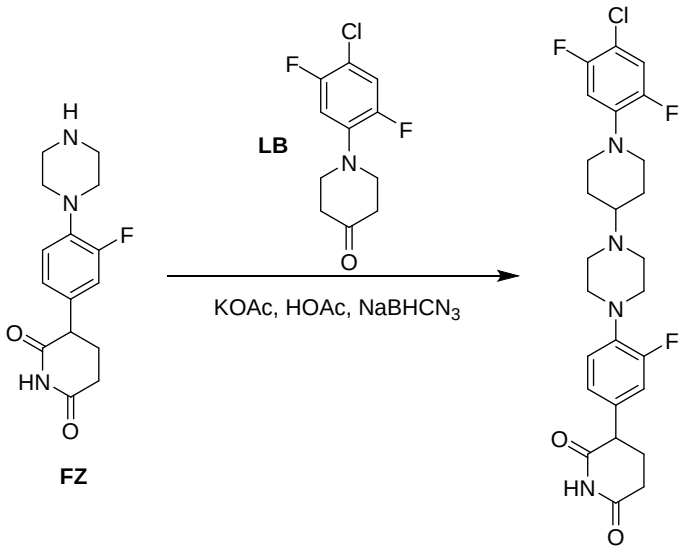
[00764] Paso 1 - 8-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

[00765] A una solución de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (2.61 g, 18.2 mmol, 2.34 mL, CAS# 177-11-7) y 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodo-benceno (5 g, 18.22 mmol, CAS # 1097871-23-2) en dioxano (50 mL) se añadió Xphos Pd G4 (1.57 g, 1.82 mmol), Cs_2CO_3 (17.81 g, 54.6 mmol) y XPhos (868 mg, 1.82 mmol) a 25 ºC en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 6/1) para dar el compuesto del título (4 g, 64 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290.0 $(M+H)^+$.

[00766] Paso 2 - 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona

[00767] A una solución de 8-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (2 g, 6.90 mmol) se añadió HCO_2H (331 mg, 6.90 mmol, 10 mL) a 25 °C, después la reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (500 mg, 29 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 246.0 $(M+H)^+$.

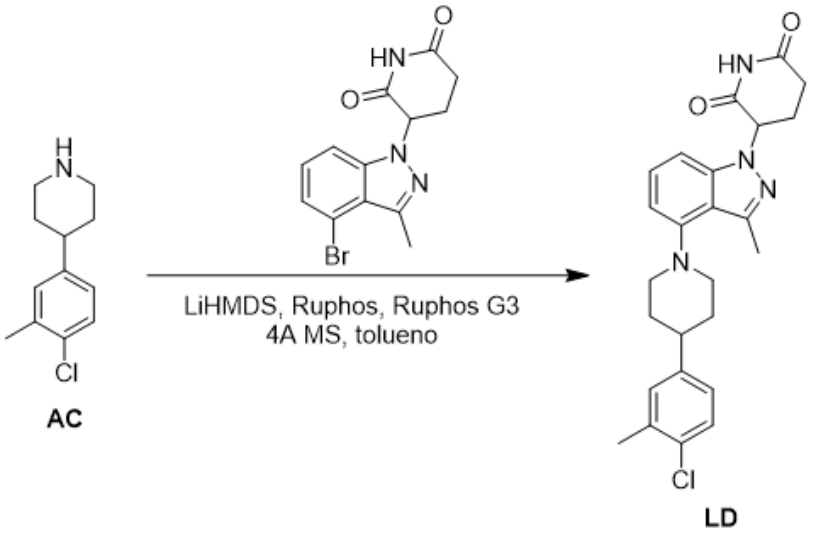
[00768] 3-(4-(4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LC)



[00769] A una solución de 3-(3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (200 mg, 610 µmol, HCl, Intermedio FZ) en DMSO (2 mL) y THF (1 mL) se añadió KOAc (89.8 mg, 915 µmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. A continuación se añadió HOAc (73.3 mg, 1.22 mmol, 67.0 µl) y 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona (150 mg, 610 µmol, Intermedio LB) a 25 °C, después la mezcla se agitó

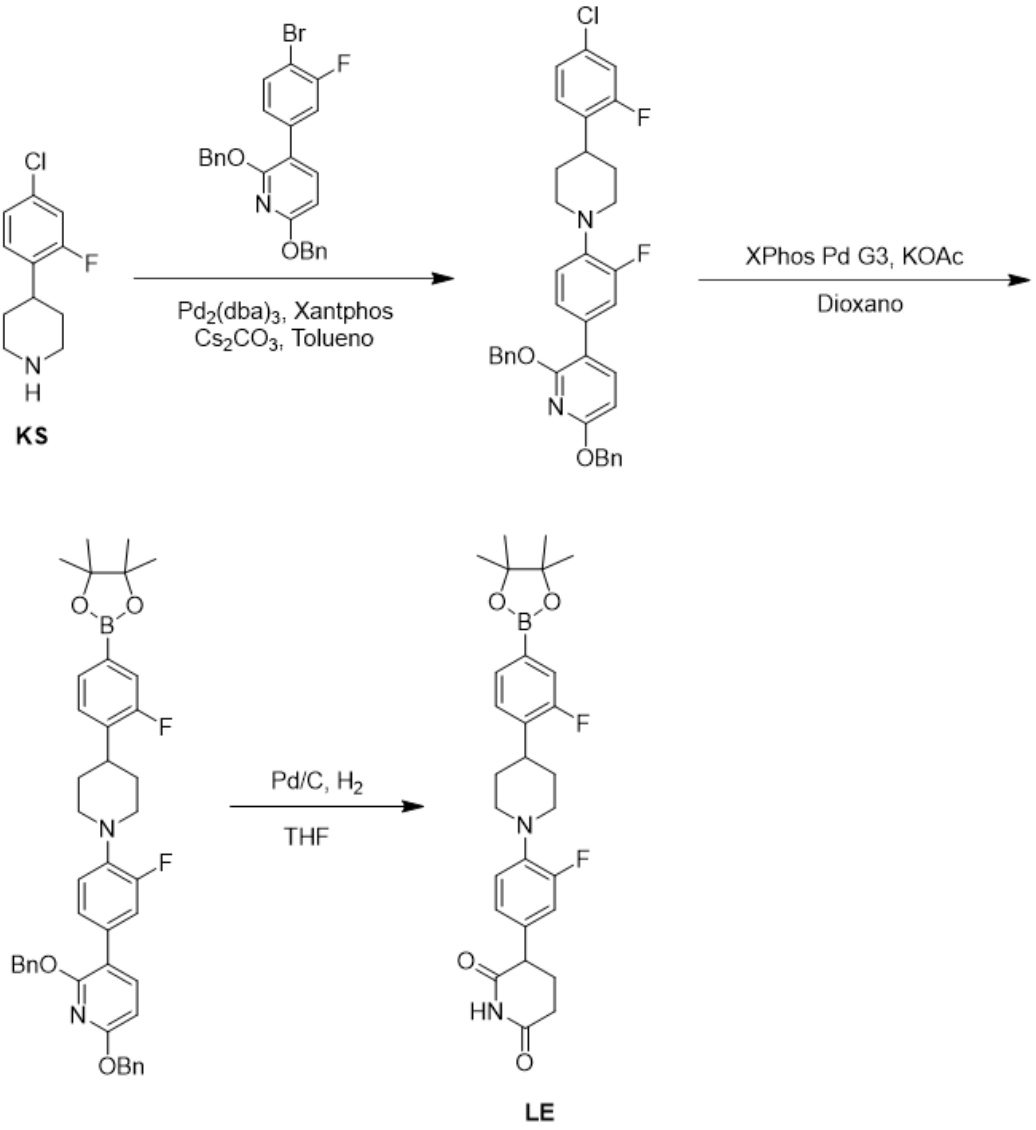
durante 1 hora a 40 °C. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (76.7 mg, 1.22 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a acetato de etilo/THF= 5/1) para dar el compuesto del título (100 mg, 18 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$.

[00770] 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio LD)



[00771] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (2.5 g, 7.76 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del intermedio AB) y 4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperidina (1.63 g, 7.76 mmol del intermedio AC) en tolueno (50 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 46.56 mL) y tamices moleculares 4Å (2 g, 7.76 mmol) bajo a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadieron RuPhos (543 mg, 1.16 mmol) y RuPhos Pd G3 (649 mg, 776 μmol), después se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (1000 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/THF=3/1) para dar el compuesto del título (3.5 g, 80 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 451.2$(M+H)^+$.

[00772] 3-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LE)



[00773] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[00774] Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (160 mg, 748 μmol, Intermedio KS), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (347 mg, 748 μmol, CAS# 2902652-28-0), Pd2(dba)3 (48.0 mg, 52,4 μmol), Xantphos (64,9 mg, 112 μmol) y Cs_2CO_3 (609 mg, 1.87 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (320 mg, 72 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 597.2 $(M+H)^+$.

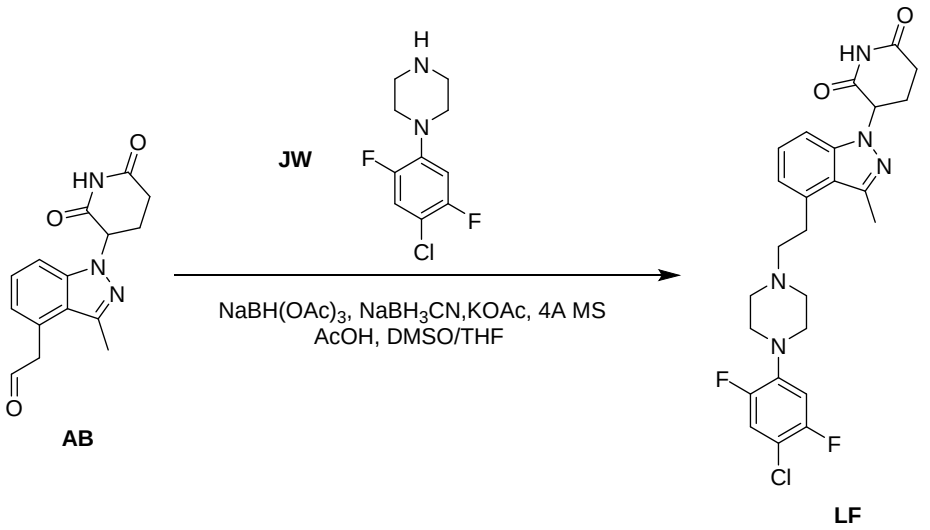
[00775] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00776] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (320 mg, 535 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (204 mg, 803 μmol), XPhos Pd G3 (45.3 mg, 53.5 μmol), y AcOK (157 mg, 1.61 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 81 % de rendimiento) como sólido blanco.LC-MS (ESI^+) *m/z* 689.3 $(M+H)^+$.

[00777] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

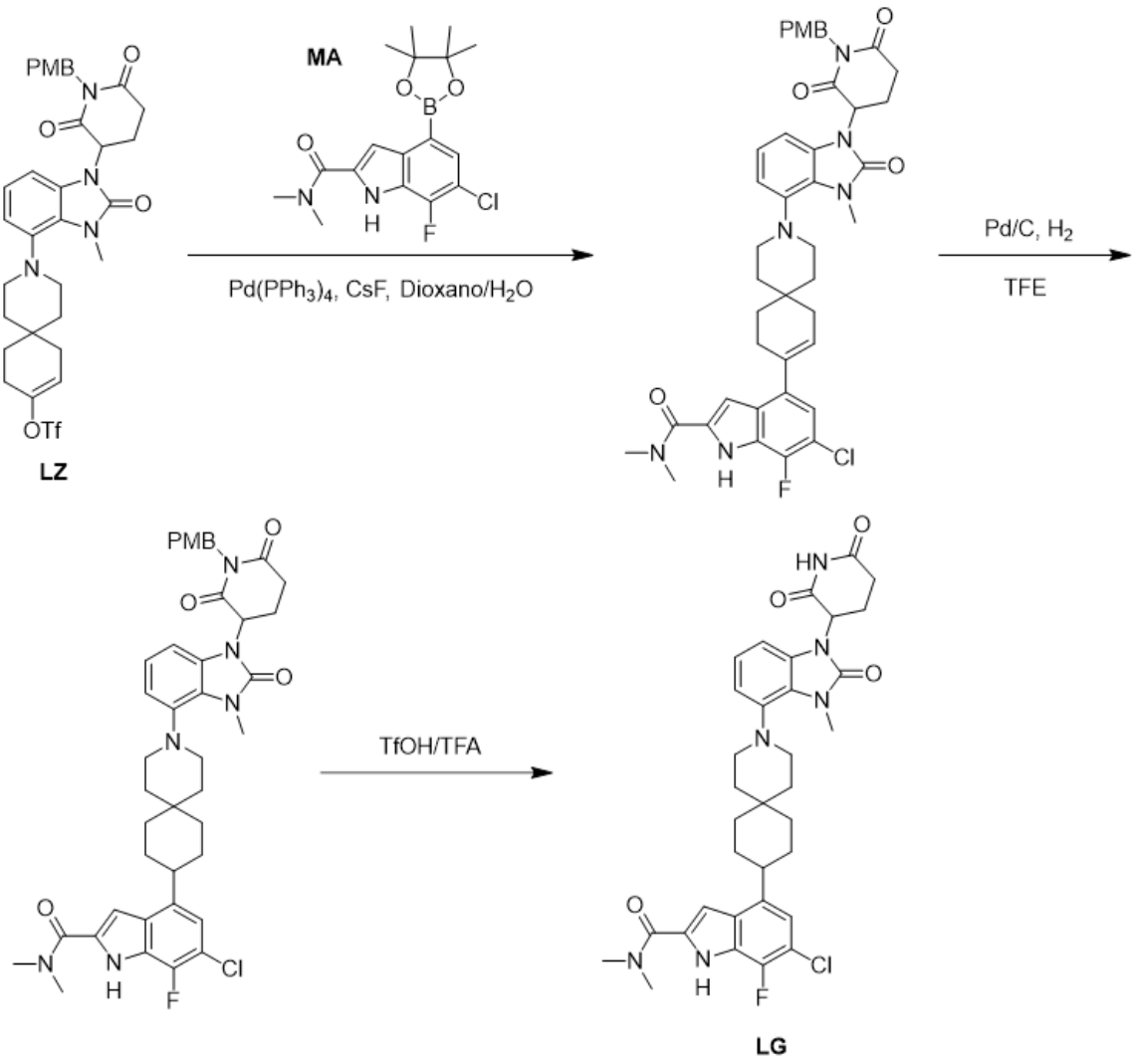
[00778] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina (300 mg, 435 μmol) en THF (10 mL) se añadió Pd/C(10 % en peso, 300 mg) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completado el proceso, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (200 mg, 90 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 511.1 $(M+H)^+$.

[00779] 3-[4-[2-[4-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)piperazin-1-il]etil]-3-metil-indazol-1-il]piperidina-2,6-diona (Intermedio LF)



[00780] A una solución de 1-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)piperazina (180 mg, 774 µmol, intermedio JW) en DMSO (2 mL) y THF (2 mL) se añadió KOAc (75.9 mg, 774µmol) y tamices moleculares de 4Å (774 µmol), 2-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-metil-indazol-4-il]acetaldehído (221 mg, 774 µmol, Intermedio AB), y AcOH (46.5 mg, 774 µmol, 44.3 µl) y la mezcla se agitó durante 1 hora a rt. A continuación, se añadieron $NaBH(OAc)_3$ (492 mg, 2.32 mmol) y $NaBH_3CN$ (146 mg, 2.32 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: CD02-Waters Xbidge BEH C18 150*25*10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente:42 %-72 % B durante 10 minutos) para dar el compuesto del título (300 mg, 70 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 502.2 $(M+H)^+$.

[00781] 6-Cloro-4-[3-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il]-3-azaspiro[5.5]undecan-9-il]-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio LG)



[00782] Paso 1 - 6-Cloro-7-fluoro-4-(3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00783] Una mezcla de 3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il trifluorometanosulfonato (2.3 g, 3.4 mmol, Intermedio LZ), 6-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.50 g, 4.08 mmol, intermedio MA), $Pd(PPh_3)_4$ (589 mg, 509 μmol) y CsF (1.55 g, 10.2 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (8 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 1/5) para dar el compuesto del título (1.4 g, 50 % de rendimiento)

como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 767.4 $(M+H)^+$.

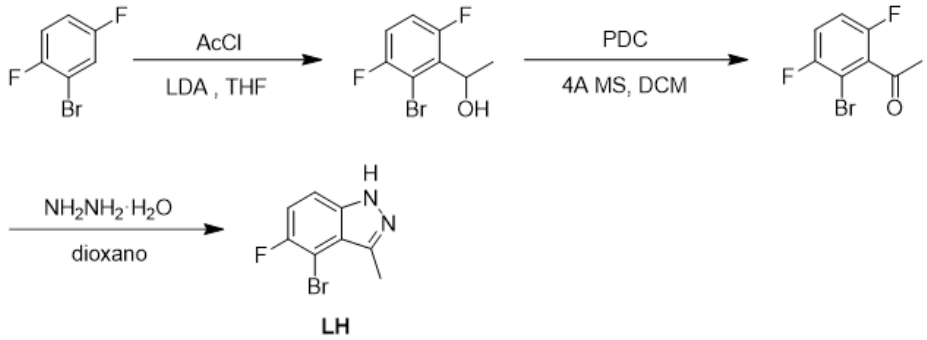
[00784] Paso 2 - 6-Cloro-7-fluoro-4-(3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00785] A una solución de 6-cloro-7-fluoro-4-(3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.3 g, 1.69 mmol) en TFE (15 mL) se añadió Pd/C en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (600 mg, 57 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 769.3 $(M+H)^+$.

[00786] Paso 3 - 6-Cloro-4-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[00787] A una solución de 6-cloro-7-fluoro-4-(3-(1-(1-(4-metoxibencilo)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undecan-9-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (250 mg, 324 μmol) en TFA (3 mL) se añadió TfOH (4.54 g, 30.2 mmol, 2.68 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (120 mg, 57 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 649.3 $(M+H)^+$.

[00788] 4-Bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indazol (Intermedio LH)



LH

[00789] Paso 1 - 1-(2-Bromo-3,6-difluorofenil)etanol

[00790] A una solución de 2-bromo-1,4-difluorobenceno (10 g, 51.8 mmol, CAS# 399-94-0) en THF (100 mL) se añadió LDA (2 M, 31.0 mL) a -78 °C y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió acetaldehído (5 M, 15.5 mL) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 1

hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (10 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.38 - 7.24 (m, 2H), 5.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.22 (c, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

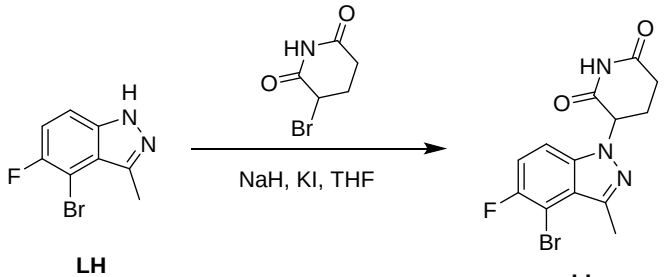
[00791] Paso 2 - 1-(2-Bromo-3,6-difluorofenil)etanona

[00792] A una solución de 1-(2-bromo-3,6-difluorofenil)etanol (10 g, 42 mmol) en DCM (100 mL) se añadieron tamices moleculares de 4Å (10 g) y PDC (47.6 g, 126 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (8.3 g, 75 % de rendimiento) como aceite amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 2.58 (s, 3H).

[00793] Paso 3 - 4-Bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indazol

[00794] A una solución de 1-(2-bromo-3,6-difluorofenil)etanona (7.6 g, 32 mmol) en dioxano (80 mL) se añadió N_2H_4•H_2O (5.71 g, 97.0 mmol, 5.54 mL, 85 % de solución) a 25 °C en atmósfera de N_2. A continuación, la reacción se agitó a 90 °C durante 24 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (700 mg, 8 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 229.0 $(M+H)^+$.

[00795] 3-(4-Bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio LI)

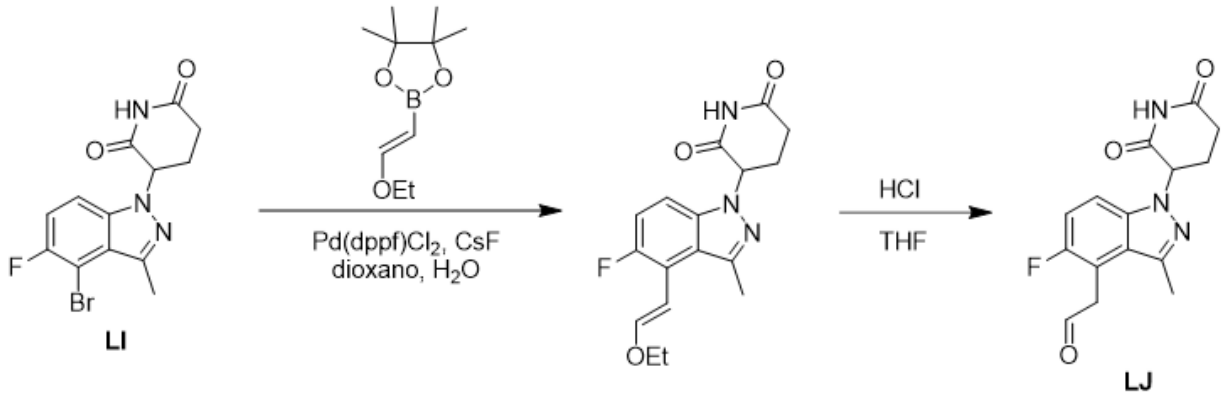


LH **LI**

[00796] A una solución de 4-bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indazol (600 mg, 2.62 mmol, Intermedio LH) en THF (10 mL) se añadió NaH (314 mg, 7.86 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. A continuación, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. A continuación, se añadieron a la mezcla 3-bromopiperidina-2,6-diona (754 mg, 3.93 mmol, CAS# 62595-74-8) y KI (347 mg, 2.10

mmol). A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (750 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 340.0 $(M+H)^+$.

[00797] 2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído (Intermedio LJ)



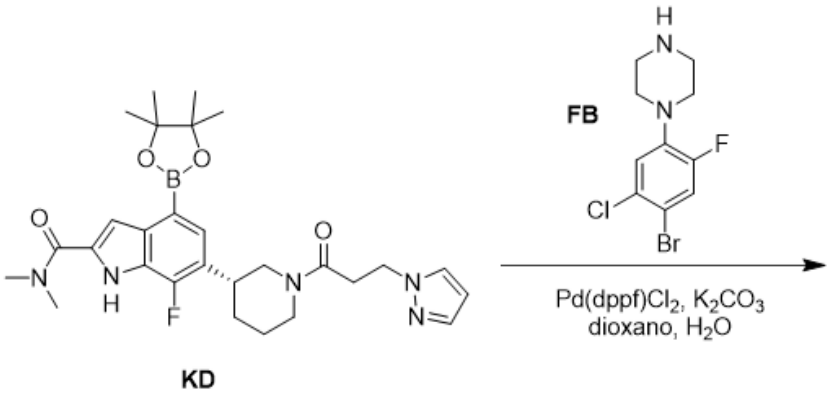
[00798] Paso 1 - (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00799] A una solución de 3-(4-bromo-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (650 mg, 1.91 mmol, Intermedio LI) en dioxano (8 mL) y H_2O (2 mL) se añadió (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (378 mg, 1.91 mmol, CAS# 1201905-61-4), CsF (870 mg, 5.73 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (156 mg, 191 μmol). Después, la reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (350 mg, 52 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 332.1 $(M+H)^+$.

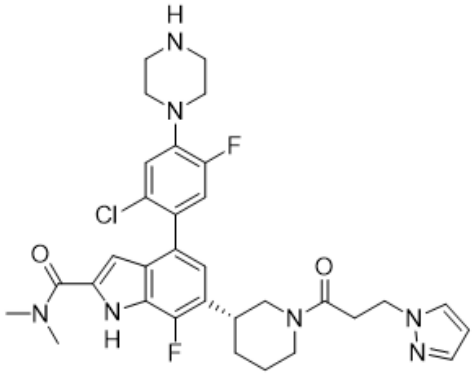
[00800] Paso 2 - 2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído

[00801] A una solución de (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 905 μmol) en THF (5 mL) se añadió HCl (6 M, 5 mL). La reacción se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (60 mg, 21 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 303.9 $(M+H)^+$.

[00802] (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio LK)



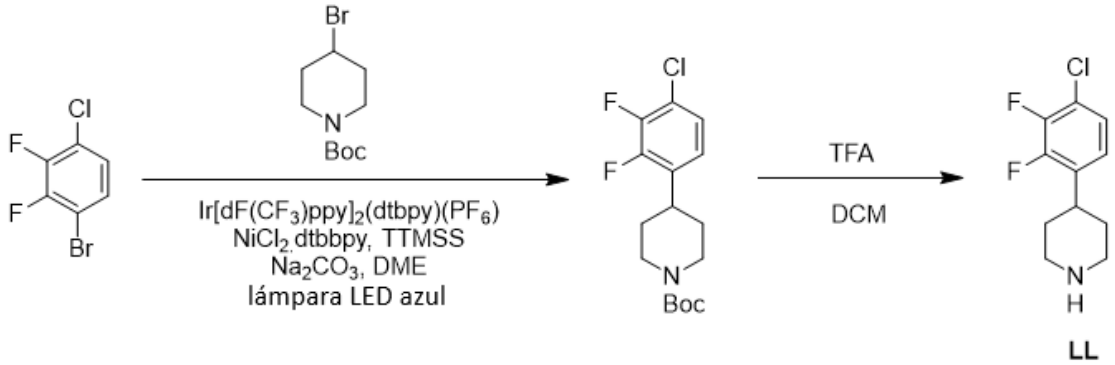
KD



LK

[00803] A una solución de (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (90 mg, 167 μmol, Intermedio KD) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se añadió 1-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazina (58.9 mg, 200 μmol, Intermedio FB), K_2CO_3 (69.4 mg, 502 μmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (13.6 mg, 16.7 μmol). Después, la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (110 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 624.4 $(M+H)^+$.

[00804] 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidina (Intermedio LL)



LL

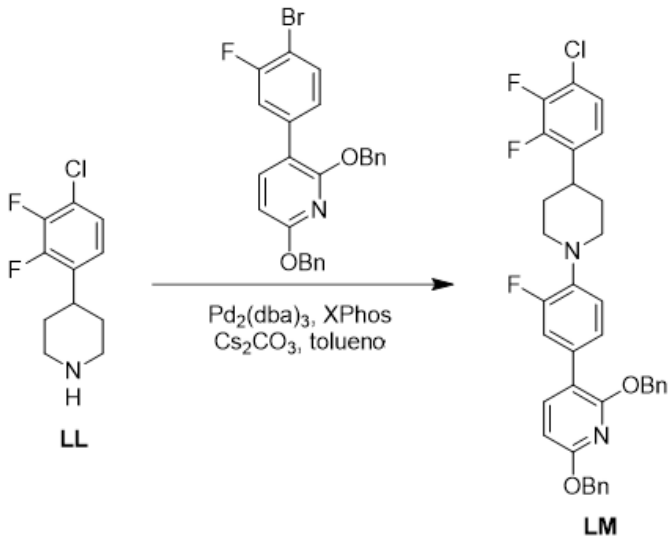
[00805] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00806] Se desgasificó y purgó con N_2 tres veces una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,3-difluorobenceno (10 g, 44 mmol, CAS# 1000574-47-9), terc-butilo 4-bromopiperidina-1-carboxilato (11.61 g, 44.0 mmol, CAS# 180695-79-8), Na_2CO_3 (4.66 g, 44.0 mmol) en DME (300 mL). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (300 mL) y se extrajo con EA (3×300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (10 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.0 $(M-55)^+$.

[00807] Paso 2 - 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidina

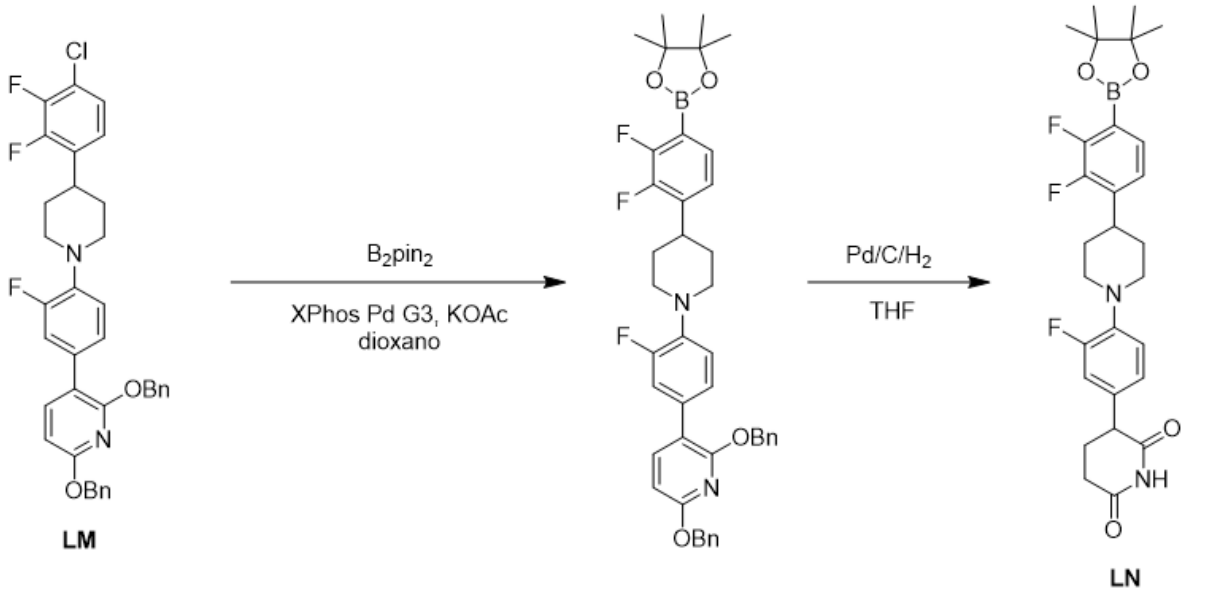
[00808] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2, 3-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato (500 mg, 1.51 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1.00 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (300 mg, 72 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 232.0 $(M+H)^+$.

[00809] 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (Intermedio LM)



[00810] Una mezcla de 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidina (300 mg, 1.08 mmol, FA, Intermedio LL), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (600 mg, 1.29 mmol, CAS# 2902652-28-0), XPhos (61.8 mg, 130 μmol), $Pd_2(dba)_3$ (49.5 mg, 54.0 μmol) y Cs_2CO_3 (1.41 g, 4.32 mmol) en tolueno (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (500 mg, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 615.2 $(M+H)^+$.

[00811] 3-(4-(4-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LN)



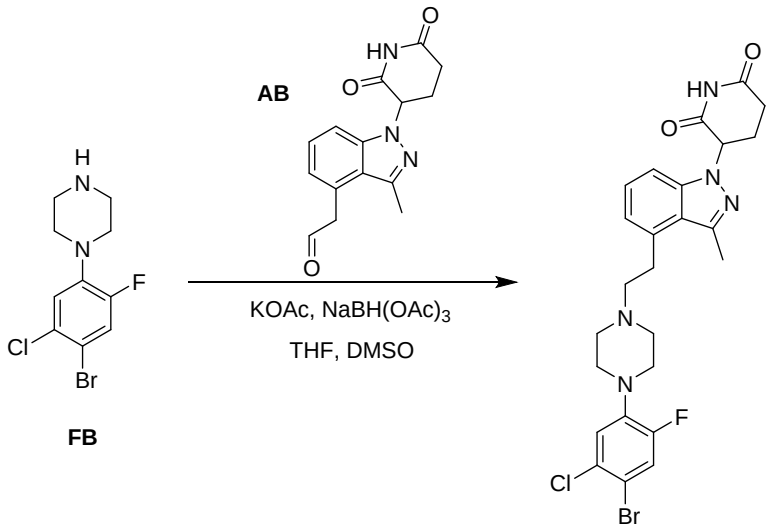
[00812] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[00813] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (500 mg, 813 μmol, Intermedio LM), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (619 mg, 2.44 mmol, CAS # 73183-34-3), AcOK (239 mg, 2.44 mmol) y XPhos Pd G3 (68.8 mg, 81.3 μmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Diclorometano: Metanol= 10/1) para dar el compuesto del título (350 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido oleoso amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 707.1 $(M+H)^+$.

[00814] Paso 2 - 3-(4-(4-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

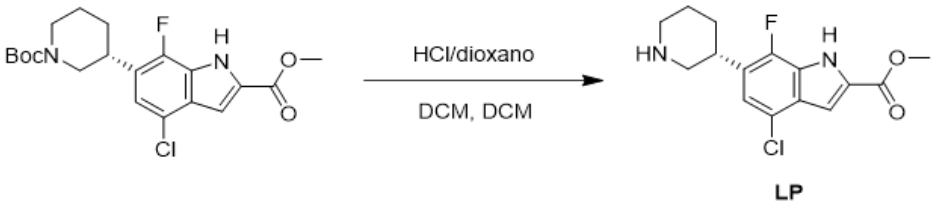
[00815] Se desgasificó y purgó con H_2 tres veces una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (350 mg, 495 μmol), Pd/C (350 mg, 10 % en peso) en THF (5 mL). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la reacción se filtró cuidadosamente a través de kieselguhr y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano: Metanol= 10/1) para dar el compuesto del título (100 mg, 38 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 528.1 $(M+H)^+$.

[00816] 3-(4-(2-(4-(4-Bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etil)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio LO)



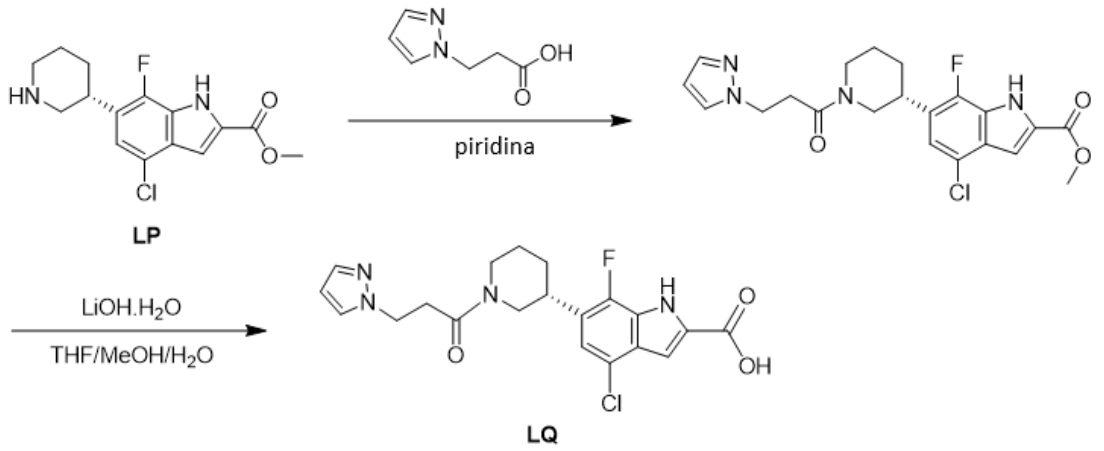
[00817] Una solución de 1-(4-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)piperazina (400 mg, 1.36 mmol, Intermedio FB), 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído (505 mg, 1.77 mmol, Intermedio AB), KOAc (267 mg, 2.73 mmol), y $NaBH(OAc)_3$ (866 mg, 4.09 mmol) en DMSO (0.2 mL) y THF (0.2 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 562.0 $(M+H)^+$.

[00818] (R)-4-cloro-7-fluoro-6-(piperidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Intermedio LP)



[00819] A una solución de (R)-metil 6-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato (2 g, 4.87 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del intermedio DC) en DCM anhidro (30 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 6 mL) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno, después la reacción se agitó a 25 °C durante 2 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (2 g, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.0 $(M+H)^+$.

[00820] Ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Intermedio LQ)



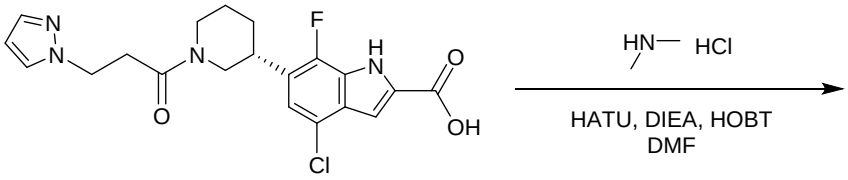
[00821] Paso 1 - (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo

[00822] A una solución de (R)-4-cloro-7-fluoro-6-(piperidin-3-il)-1H-indol-2-carboxilato de metilo (800 mg, 2.30 mmol, HCl, Intermedio LP), ácido 3-(1H-pirazol-1-il)propanoico (366 mg, 2.07 mmol, HCl, CAS# 89532-73-0) en piridina (5 mL) se añadió EDCI (663 mg, 3.46 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL) y se extrajo con EA (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.3 g) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 433.0 $(M+H)^+$.

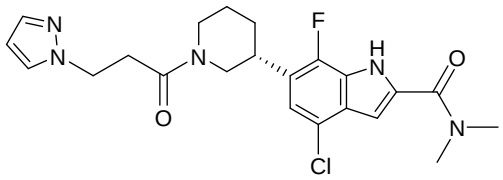
[00823] Paso 2 - Ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[00824] A una solución de (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.2 g, 2.8 mmol) en THF (8 mL), MeOH (2 mL) y H_2O (2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (582 mg, 13.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.2 g) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 419.2 $(M+H)^+$.

[00825] (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio LR)



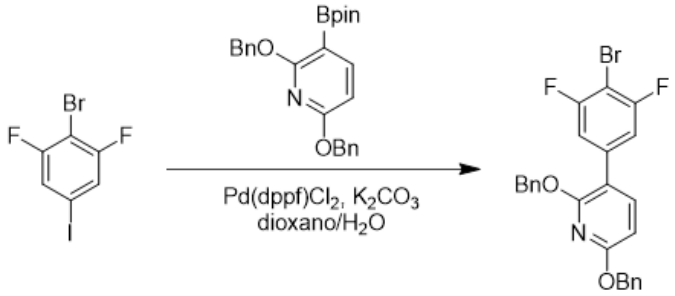
LQ



LR

[00826] A una solución de ácido (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (900 mg, 2.2 mmol, Intermedio LQ) en DMF (8 mL) se añadió HATU (1.06 g, 2.79 mmol), DIEA (2.22 g, 17.2 mmol, 2.99 mL), HOBt (581 mg, 4.30 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (175 mg, 2.15 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (680 mg, 71 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 446.0 $(M+H)^+$.

[00827] 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3,5-difluorofenil)piridina (Intermedio LS)

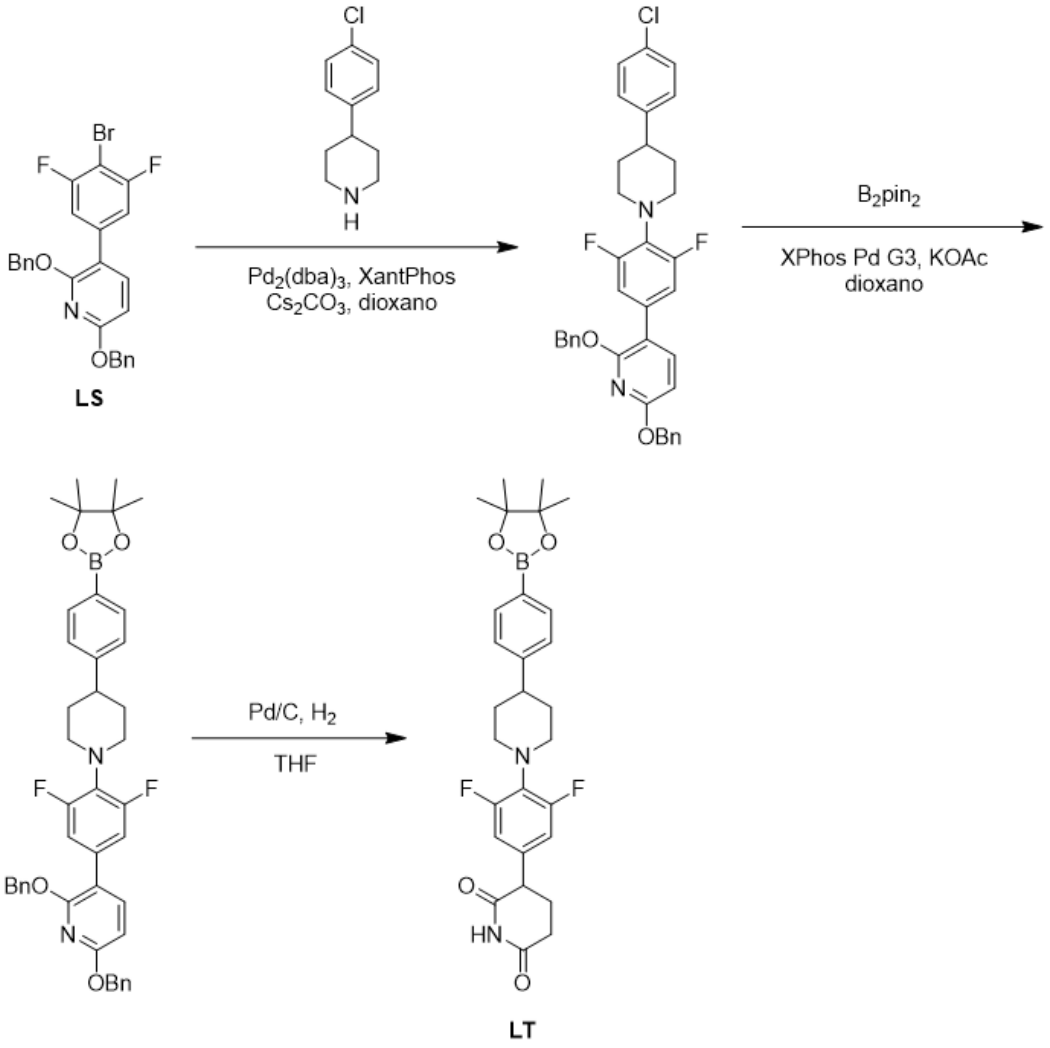


LS

[00828] Una mezcla de 2-bromo-1,3-difluoro-5-yodo-benceno (5 g, 16 mmol, CAS# 155906-10-8) 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6.54 g, 15.7 mmol, CAS# 155906-10-8), K_2CO_3 (6.50 g, 47.0 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (640 mg, 784 μmol) en dioxano (80 mL) y H_2O (16 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE:EA=1:0) para dar el compuesto del título (6.4 g, 85

% de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 483.9 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.41 (d, J=14.4 Hz, 4 H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.45 (m, 10 H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H).

[00829] 3-(3,5-Difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LT)



[00830] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)piridina

[00831] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3,5-difluorofenil)piridina (2.50 g, 5.18 mmol, Intermedio LS) , 4-(4-clorofenil)piperidina (1.01 g, 5.18 mmol, CAS# 26905-02-2) , Cs_2CO_3 (4.22 g, 13.0 mmol), Xantphos (450 mg, 778 μmol) y $Pd_2(dba)_3$ (332 mg, 363 μmol) en tolueno (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de

etilo=0/1 a DCM: MeOH = 4/1) para dar el compuesto del título (1.80 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 597.4 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.68 - 1.87 (m, 4 H), 2.64 - 2.78 (m, 1 H), 3.11 - 3.26 (m, 4 H), 5.35 - 5.50 (m, 4 H), 6.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.25 - 7.47 (m, 16 H), 7.84 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H).

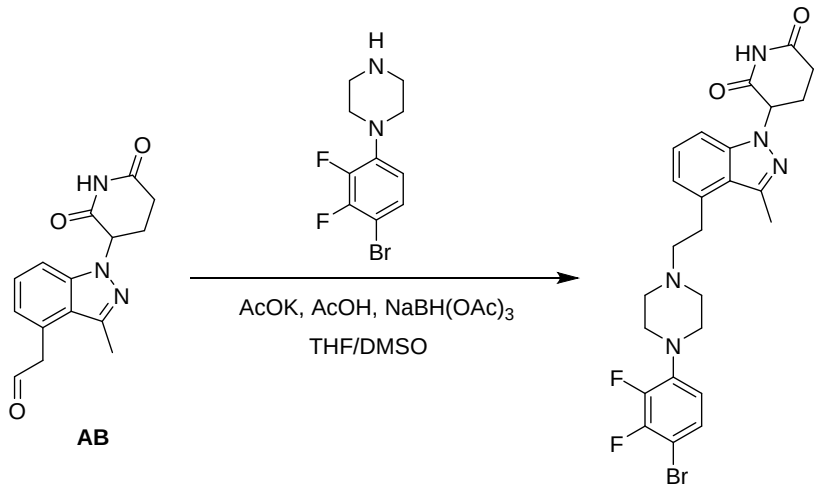
[00832] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00833] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina (1 g, 2 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (851 mg, 3.35 mmol), XPhos Pd G3 (213 mg, 251 μmol) y KOAc (493 mg, 5.02 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a DCM: MeOH = 1:0) para dar el compuesto del título (521 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 689.3 $(M+H)^+$.

[00834] Paso 3 - 3-(3,5-Difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

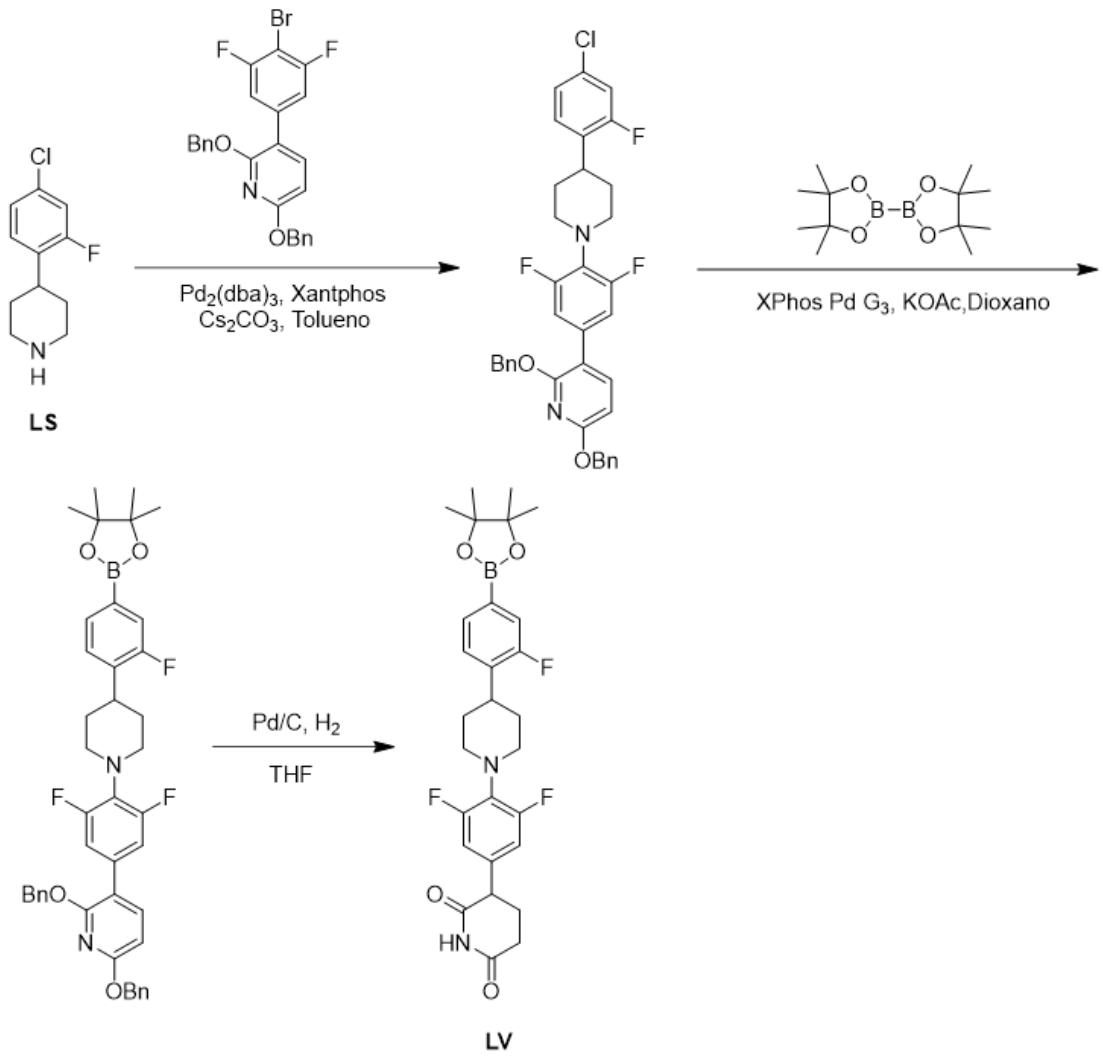
[00835] Se desgasificó y purgó con H_2 tres veces una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piridina-1 (300 mg, 436 μmol) y Pd/C (3.00 g, 2.82 mmol, 10% en peso) en THF (3 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 511.2 $(M+H)^+$.

[00836] 3-(4-(2-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)etil)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio LU)



[00837] A una solución de 1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)piperazina (198 mg, 631 μmol) en THF (5 mL) y DMSO (0.5 mL) se añadió AcOK (186 mg, 1.89 mmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. A continuación se añadió 2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)acetaldehído (180 mg, 631 μmol, Intermedio AB) y AcOH (303 mg, 5.05 mmol) a 25 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (267 mg, 1.26 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna: CD07-Daisogel SP-100-8-ODS-PK 150×25×10um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 45 %-65 % B durante 10 min) para dar el compuesto del título (245 mg, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 547.9 $(M+H)^+$.

[00838] 3-(3,5-Difluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LV)



[00839] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)piridina

[00840] Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (400 mg, 1.9 mmol, Intermedio KS), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3,5-difluorofenil)piridina (902 mg, 1.87 mmol, Intermedio LS) , $Pd_2(dba)_3$ (119 mg, 131 μmol), Xantphos (162 mg, 280 μmol) y Cs_2CO_3 (1.52 g, 4.68 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (460 mg, 40 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 615.1 $(M+H)^+$.

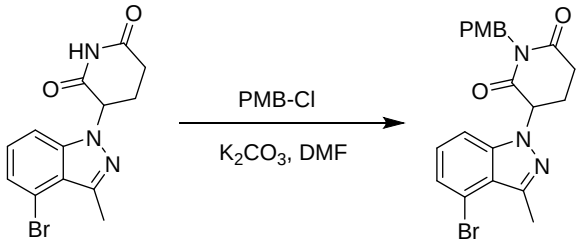
[00841] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[00842] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3,5-difluorofenil)piridina (400 mg, 650 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (247 mg, 975 μmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (55.0 mg, 65.0 μmol), y AcOK (191 mg, 1.95 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (400 mg, 87 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 707.2 $(M+H)^+$.

[00843] Paso 3 - 3-(3,5-Difluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[00844] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3,5-difluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina (300 mg, 424 μmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (10 % en peso, 400 mg) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó con H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completado el proceso, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 2/1) para dar el compuesto del título (200 mg, 89 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 529.1 $(M+H)^+$.

[00845] 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (Intermedio LW)

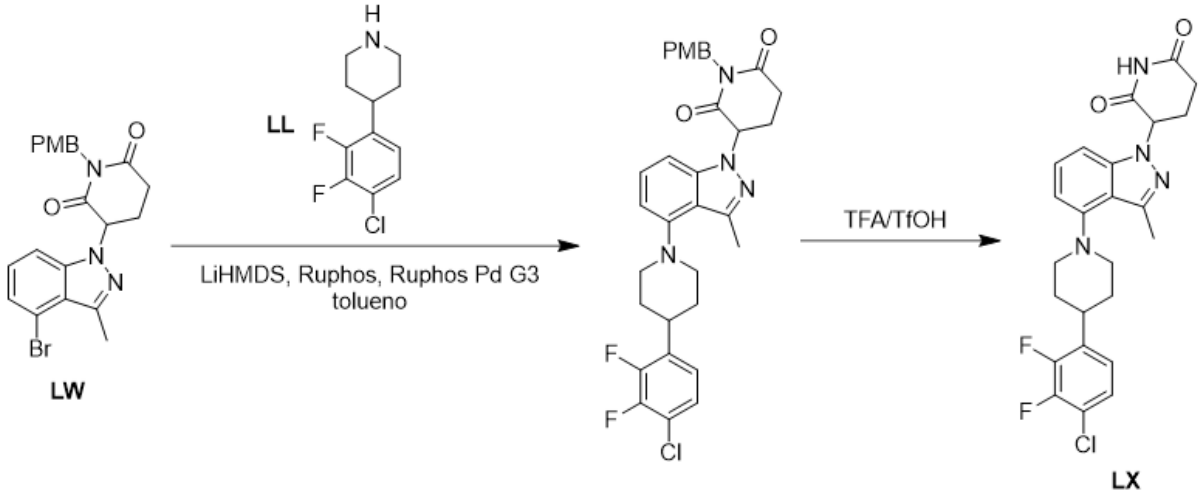


LW

[00846] A una solución de 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (2 g, 6.21 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del intermedio AB) en DMF (20 mL) se añadió PMB-Cl (972 mg, 6.21 mmol, 842 μL) y K_2CO_3 (2.57 g, 18.6 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL), se filtró y la torta filtrada se secó

in vacuo para dar el compuesto del título (1.5 g) como sólido púrpura. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 443.9 (M+H)$^+$.

[00847] 3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio LX)



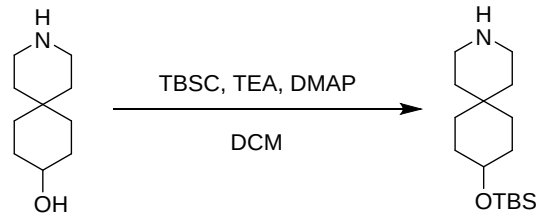
[00848] Paso 1 - 3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona

[00849] Una mezcla de 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidina (50 mg, 220 μmol, Intermedio LL), 3-(4-bromo-3-metil-1H-indazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (95.5 mg, 216 μmol, Intermedio LW), RuPhos (20.1 mg, 43.2 μmol), $Pd_2(dba)_3$ (19.8 mg, 21.6 μmol) y Cs_2CO_3 (211 mg, 648 μmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (80 mg) como aceite marrón. LC-MS (ESI$^+$) *m/z 593.2* (M+H)$^+$.

[00850] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenilo)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)piperidina-2,6-diona)

[00851] A una solución de 3-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona (110 mg, 148 μmol) en TFA (1.5 mL) se añadió TfOH (848 mg, 5,65 mmol, 0.5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (39 mg, 56 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 473.0 (M+H)$^+$.

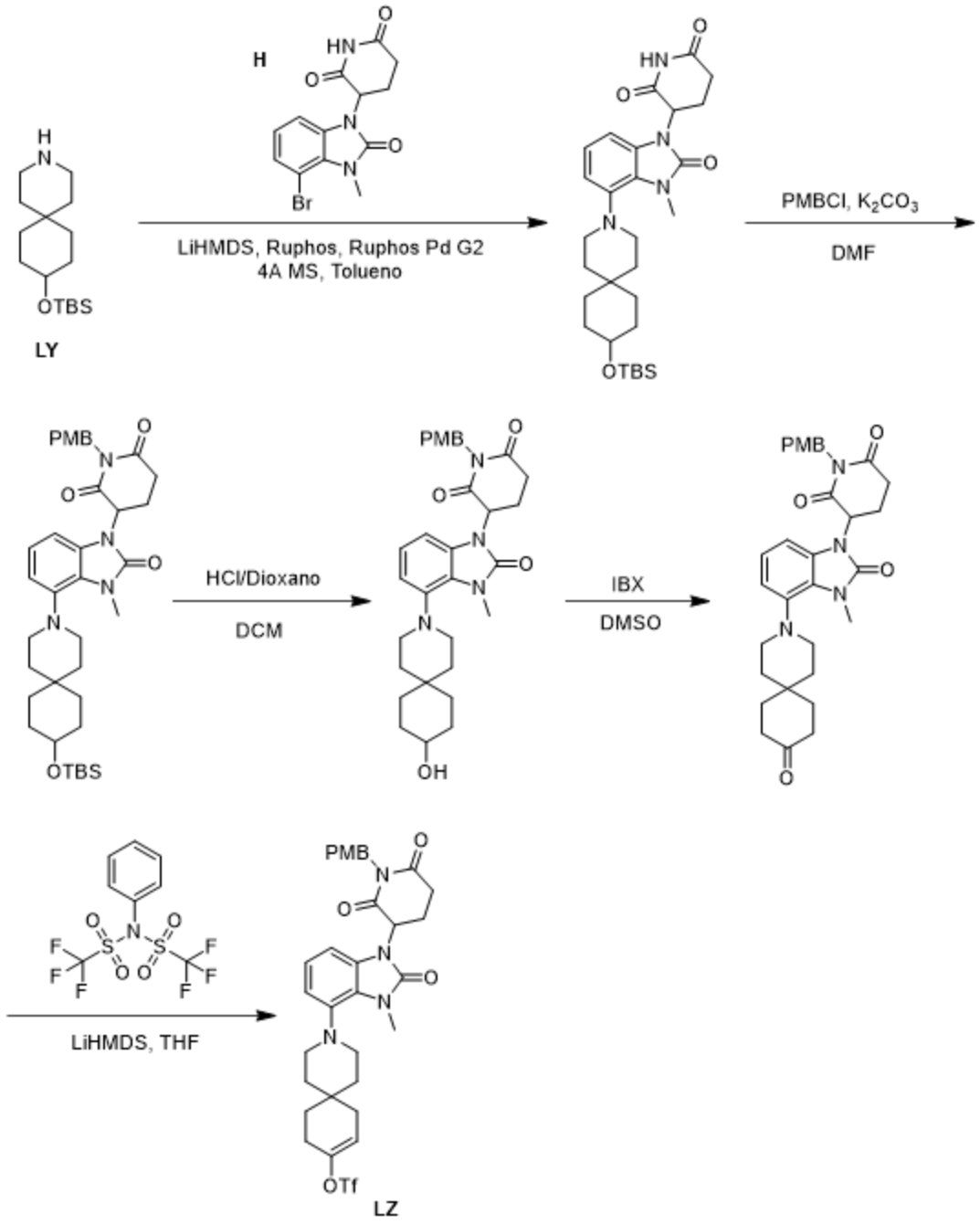
[00852] 9-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecano (Intermedio LY)



LY

[00853] A una solución de 3-azaespiro[5.5]undecan-9-ol (14 g, 68.0 mmol, HCl, CAS# 1820619-77-9) en DCM (10 mL) se añadió DMAP (1.66 g, 13.6 mmol), TBSCl (15.3 g, 102 mmol) y TEA (68.8 g, 680 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (200 mL) a 25 °C y después se extrajo con diclorometano (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 0/1, Metanol : Diclorometano= 1/10 a 1/0) para dar el compuesto del título (8 g, 45 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 284.3 $(M+H)^+$.

[00854] 3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il trifluorometanosulfonato (Intermedio LZ)



[00855] Paso 1 - 3-(4-(9-((Terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00856] A una solución de 9-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecano (7 g, 24.6 mmol, Intermedio LY), 3-(4-bromo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (10.0 g, 29.6 mmol, *Intermedio H*), tamices moleculares 4Å (15 g) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se

purgó con N_2 tres veces. Después se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 148 mL) a 0 °C. Después se añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (1.92 g, 2.47 mmol) y RuPhos (1.73 g, 3.70 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de FA a 0 °C hasta el pH 4, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=5/1 a 1/1, Diclorometano : EA= 1/1) para dar el compuesto del título (9 g, 50% de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 541.3 $(M+H)^+$.

[00857] Paso 2 - 3-(4-(9-((Terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona

[00858] A una solución de 3-(4-(9-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (7.5 g, 14 mmol) en DMF (90 mL) se añadió PMB-Cl (2.61 g, 16.6 mmol, 2.26 mL) y K_2CO_3 (3.83 g, 27.7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1, DCM: EA = 1:1) para dar el compuesto del título (9 g, 70 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 661.4 $(M+H)^+$.

[00859] Paso 3 - 3-(4-(9-hidroxí-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona

[00860] A una solución de 3-(4-(9-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (9 g, 14 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 45.0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (6 g, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 547.2 $(M+H)^+$.

[00861] Paso 4 - 1-(4-metoxibencil)-3-(3-metil-2-oxo-4-(9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona

[00862] A una solución de 3-(4-(9-hidroxi-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (6 g, 10 mmol) en DMSO (60 mL) se añadió IBX (4.61 g, 16.4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 hora. Una vez completada, a la mezcla de reacción se le añadió agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el

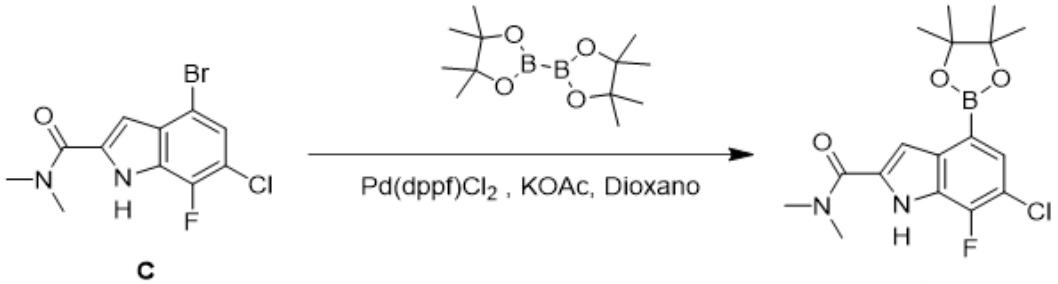
filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1, DCM: EA = 1:1) para dar el compuesto del título (5 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 545.2 $(M+H)^+$.

[00863] Paso 5 - 3-(1-(1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-il trifluorometanosulfonato

[00864] A una solución de 1-(4-metoxibencil)-3-(3-metil-2-oxo-4-(9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-2,6-diona (5 g, 9 mmol) en THF (50 mL) se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 18.3 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2. Tras la adición, se añadió gota a gota 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (4.26 g, 11.9 mmol, CAS# 37595-74-7) en THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, se añadió a la mezcla de reacción NH_4Cl (150 mL), se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (2.5 g, 36 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 677.2 $(M+H)^+$.

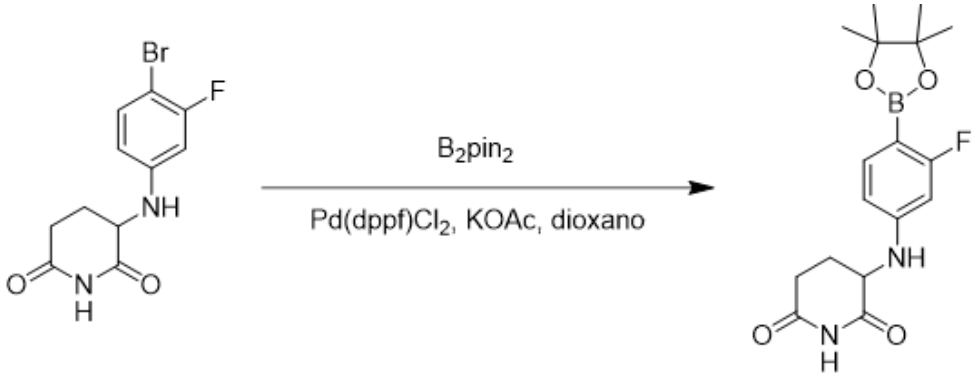
[00865]

[00866] 6-Cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio MA)



[00867] Una mezcla de 4-bromo-6-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.7 g, 5.3 mmol, Intermedio C), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.70 g, 10.6 mmol, CAS# 73183-34-3), KOAc (1.57 g, 15.9 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (583 mg, 797 μmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, 50 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 366.8 $(M+H)^+$.

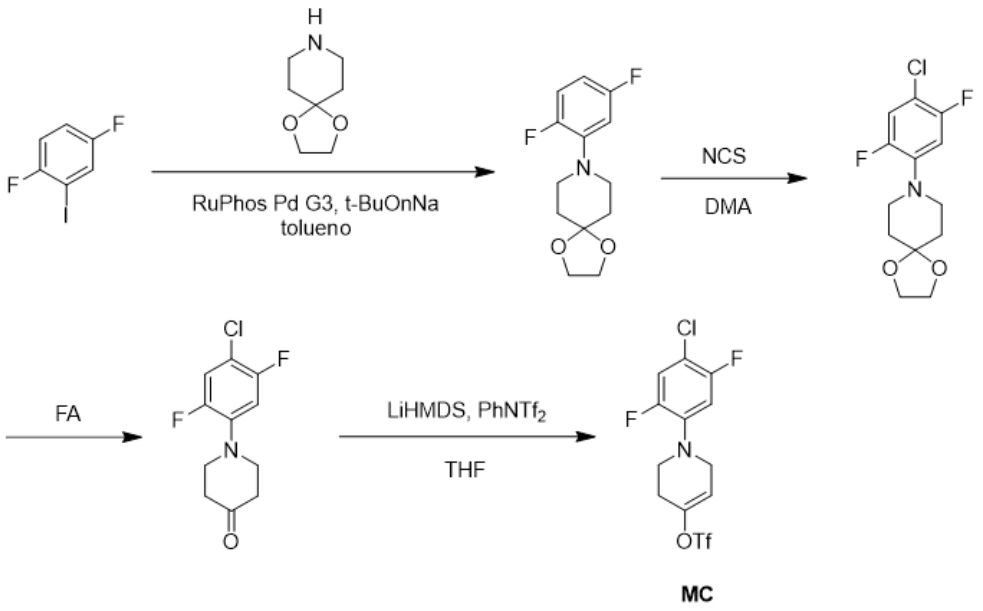
[00868] 3-((3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio MB)



MB

[00869] Una mezcla de 3-((4-bromo-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (1 g, 3.32 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del intermedio BG), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (843 mg, 3.32 mmol), KOAc (651 mg, 6.64 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (243 mg, 332 μmol) en dioxano (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (222 mg, 17 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 444.8 $(M+H)^+$.

[00870] 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (Intermedio MC)



MC

[00871] Paso 1 - 8-(2,5-Difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

[00872] Una mezcla de 1,4-difluoro-2-yodobenceno (2 g, 8 mmol, CAS# 2265-92-1), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (3.58 g, 25.0 mmol, CAS# 177-11-7), RuPhos Pd G3 (139.4 mg, 166.7 μmol), y t-BuONa (961 mg, 10.0 mmol) en tolueno (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 ~ 10/1) para dar el compuesto del título (1.47 g, 66 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 256.0 $(M+H)^+$.

[00873] Paso 2 - 8-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano

[00874] Se desgasificó y purgó con N_2 tres veces una mezcla de 8-(2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (1.37 g, 5.37 mmol) y NCS (717 mg, 5.37 mmol) en DMA (15 mL). Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 ~ 30/1) para dar el compuesto del título (822 mg, 48 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 290.0 $(M+H)^+$.

[00875] Paso 3 - 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona

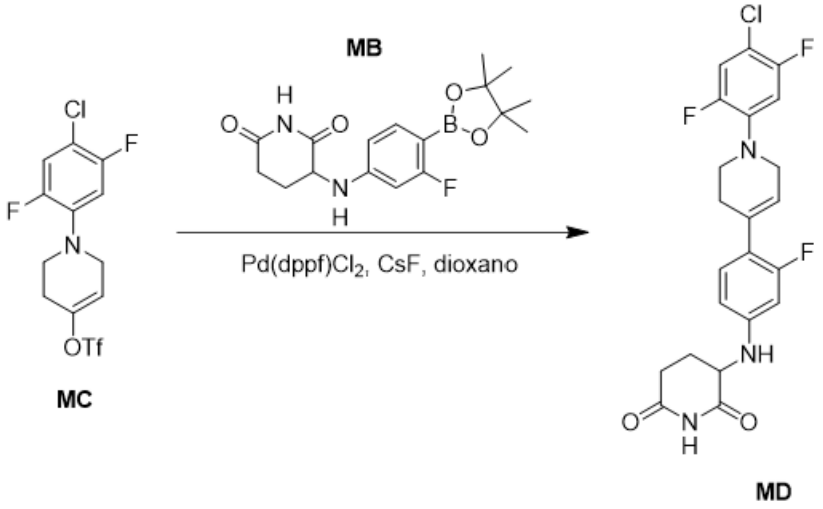
[00876] Una solución de 8-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (4 g, 14 mmol) en HCOOH (40 mL) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró

a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (1.44 g, 41 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 246.0$(M+H)^+$.

[00877] Paso 4 - 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato

[00878] A una solución de 1-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)piperidin-4-ona (1.4 g, 5.7 mmol) en THF (20 mL) se añadió LiHMDS (1 M, 11.40 mL) a -78 °C y se agitó durante 0.5 horas. Después se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (3.05 g, 8.55 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 ~ 30/1) para dar el compuesto del título (435 mg, 16 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 377.9 $(M+H)^+$.

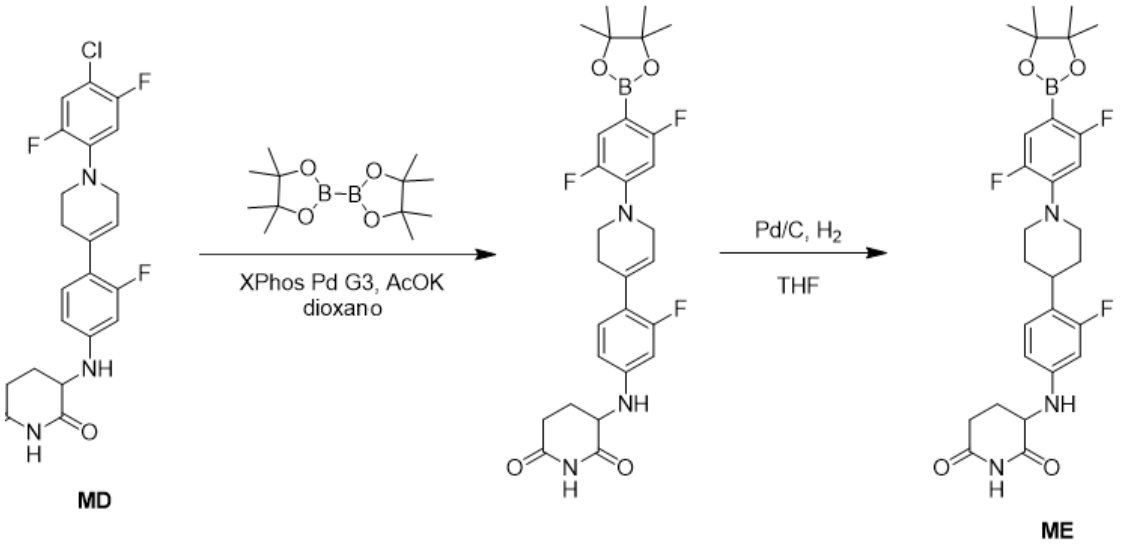
[00879] 3-((4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio MD)



[00880] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il trifluorometanosulfonato (300 mg, 794 μmol, Intermedio MC), 3-((3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona (276 mg, 794 μmol, Intermedio MB), $Pd(dppf)Cl_2$ (58.1 mg, 79.3 μmol), y CsF (362 mg, 2.38 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 ~ 2/1) para dar el compuesto del título (172 mg, 41 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 449.8 $(M+H)^+$.

[00881] 3-((4-(1-(2,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)-3-

fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio ME)



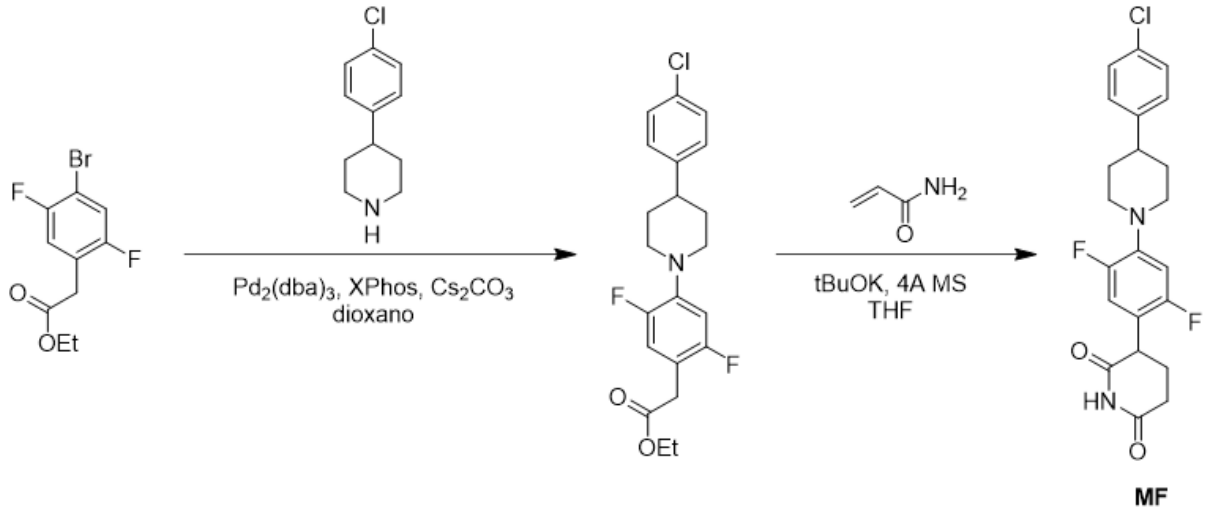
[00882] Paso 1 - 3-((4-(1-(2,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00883] Una mezcla de 3-((4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluorofenil)amino)piperidin-2,6-diona (172 mg, 382.4 μmol, Intermedio MD), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (97.1 mg, 382.4 μmol), XPhos Pd G3 (32.36 mg, 38.23 μmol) y AcOK (112.57 mg, 1.15 mmol) en dioxano (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 ~ 2/1) para dar el compuesto del título (72 mg, 31 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 459.1 $(M+H)^+$.

[00884] Paso 2 - 3-((4-(1-(2,5-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona

[00885] Una mezcla de 3-((4-(1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (72 mg, 133 μmol), y Pd/C (72 mg, 67.7 μmol, 10% en peso) en THF (4 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2 (40 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (55 mg, 76 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 461.9 $(M+H)^+$.

[00886] 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2,5-difluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio MF)



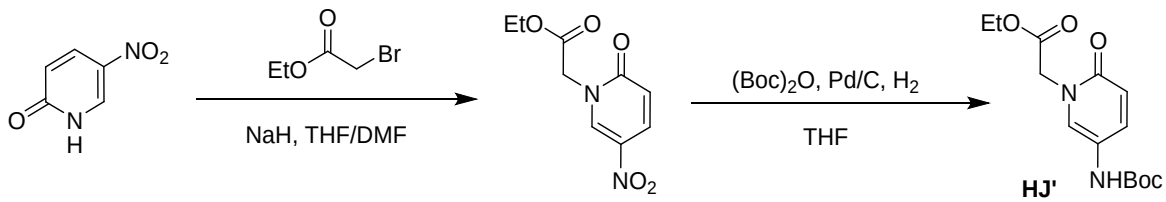
[00887] Paso 1 - 2-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2,5-difluorofenil)acetato de etilo

[00888] A una solución de 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acetato de etilo (4 g, 14 mmol, CAS# 1807120-48-4) en tolueno (80 mL) se añadió 4-(4-clorofenil)piperidina (2.55 g, 13.0 mmol, CAS # 26905-02-2), Cs_2CO_3 (12.7 g, 39.0 mmol,), XPhos (621 mg, 1.30 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (596 mg, 651 µmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con FA hasta que el pH=7 y se extrajo con acetato de etilo (3×80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (4 g, 60 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 394.0 $(M+H)^+$.

[00889] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2,5-difluorofenil)piperidin-2,6-diona

[00890] A una solución de 2-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2,5-difluorofenil)acetato de etilo (2 g, 5 mmol) en THF (30 mL) se añadió acrilamida (360 mg, 5.08 mmol, 350 µl), tamices moleculares 4Å (4 g) y tBuOK (626 mg, 5.59 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (1 g, 38 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 419.0 $(M+H)^+$.

2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (Intermedio HJ')



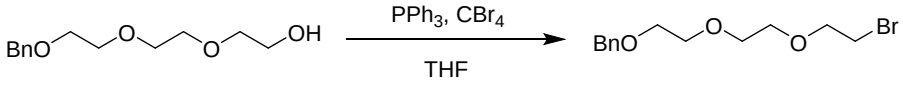
Paso 1 - 2-(5-nitro-2-oxo-1-piridil)acetato de etilo

[00891] A una solución de 5-nitro-1H-piridin-2-ona (5.00 g, 35.7 mmol, CAS# 5418-51-9) en THF (70 mL) y DMF (10 mL) se añadió NaH (1.71 g, 42.8 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral), después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 2-bromoacetato de etilo (6.56 g, 39. mmol, CAS# 105-36-2), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al finalizar, se añadió NH_4Cl saturado a la mezcla para ajustar el pH a 6. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (20 mL), se filtró para dar la torta de filtración y se secó *in vacuo*. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE: EA = 1:0 a 0:1) para dar el compuesto del título (6.20 g, 77 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.20- 8.10 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 226.9 (M+H) $^+$.

Paso 2 - 2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo

[00892] A una solución de 2-(5-nitro-2-oxo-1-piridil) acetato de etilo (1 g, 4.42 mmol) en THF (10 mL) se añadió $(Boc)_2O$ (2.89 g, 13.2 mmol) y Pd/C (1 g, 4.42 mmol, 10% en peso) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25°C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=20/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (985 mg, 75 % de rendimiento) como sólido rojo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI+) m/z 297.0 (M+H)$^+$.

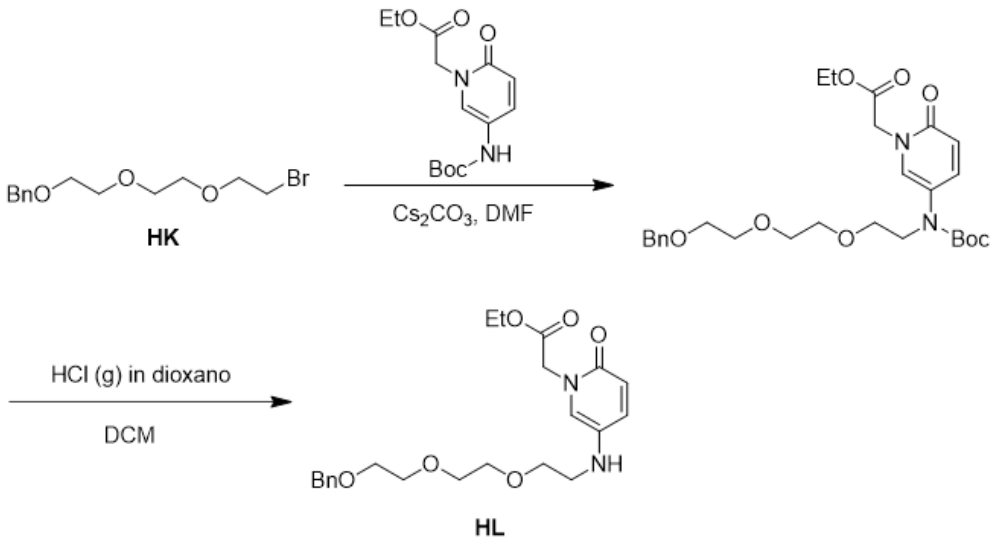
((2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etoxi)metil)benceno (Intermedio HK)



HK

[00893] Una mezcla de PPh_3 (10.9 g, 41.6 mmol), CBr_4 (13.8 g, 41.6 mmol) a 0 °C en THF (50 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, después se añadió 2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etanol (5 g, 20 mmol, CAS# 55489-58-2) y a continuación la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (4 g, 63 % de rendimiento) como un aceite blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.44 - 7.18 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 10H).

2-(5-((2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (Intermedio HL)



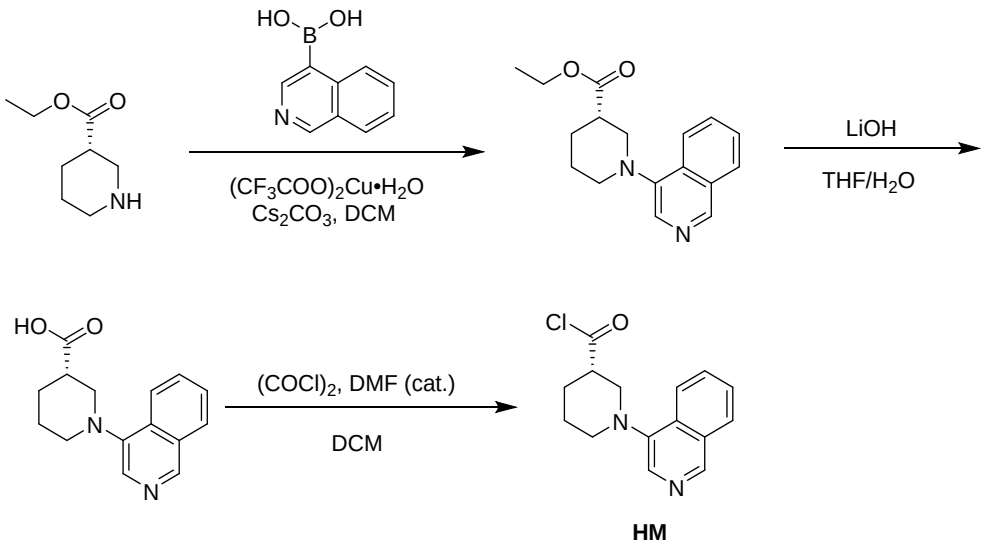
Paso 1 - 2-(5-((2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)etil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00894] A una solución de 2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoximetilbenceno (4 g, 10 mmol, intermedio HK) y 2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (1.95 g, 6.60 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del intermedio HJ') en ACN (50 mL) se añadió Cs_2CO_3 (6.45 g, 19.8 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo/diclorometano (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 0/1) para dar el compuesto del título como un aceite blanco. El residuo se purificó de nuevo por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (2 g, 50% de rendimiento) como un aceite azul. LC-MS (ESI+) m/z 519.4 $(M-55)^+$.

Paso 2 - 2-(5-((2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00895] A una solución de 2-[5-[2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etil-terc-butoxicarbonil-amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (2 g, 3.86 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 10 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.4 g, 85 % de rendimiento) como un aceite azul. LC-MS (ESI+) m/z 419.2 $(M+H)^+$.

Cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidina-3-carbonilo (Intermedio HM)



HM

Paso 1 - (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidina-3-carboxilato de etilo

[00896] A una solución agitada de (S)-piperidina-3-carboxilato de etilo (30.00 g, 190.8 mmol), ácido isoquinolin-4-ilborónico (49.51 g, 286.24 mmol) y Cs_2CO_3 (186.52 g, 572.47 mmol) en DCM (600 mL) se añadió $Cu(OTf)_2$ (138.03 g, 381.7 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (3 x 200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo / EtOAc (38 %), y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (12 g, 22 % de rendimiento) como sólido púrpura.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 4.12 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.95 -1.87 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 385.2.

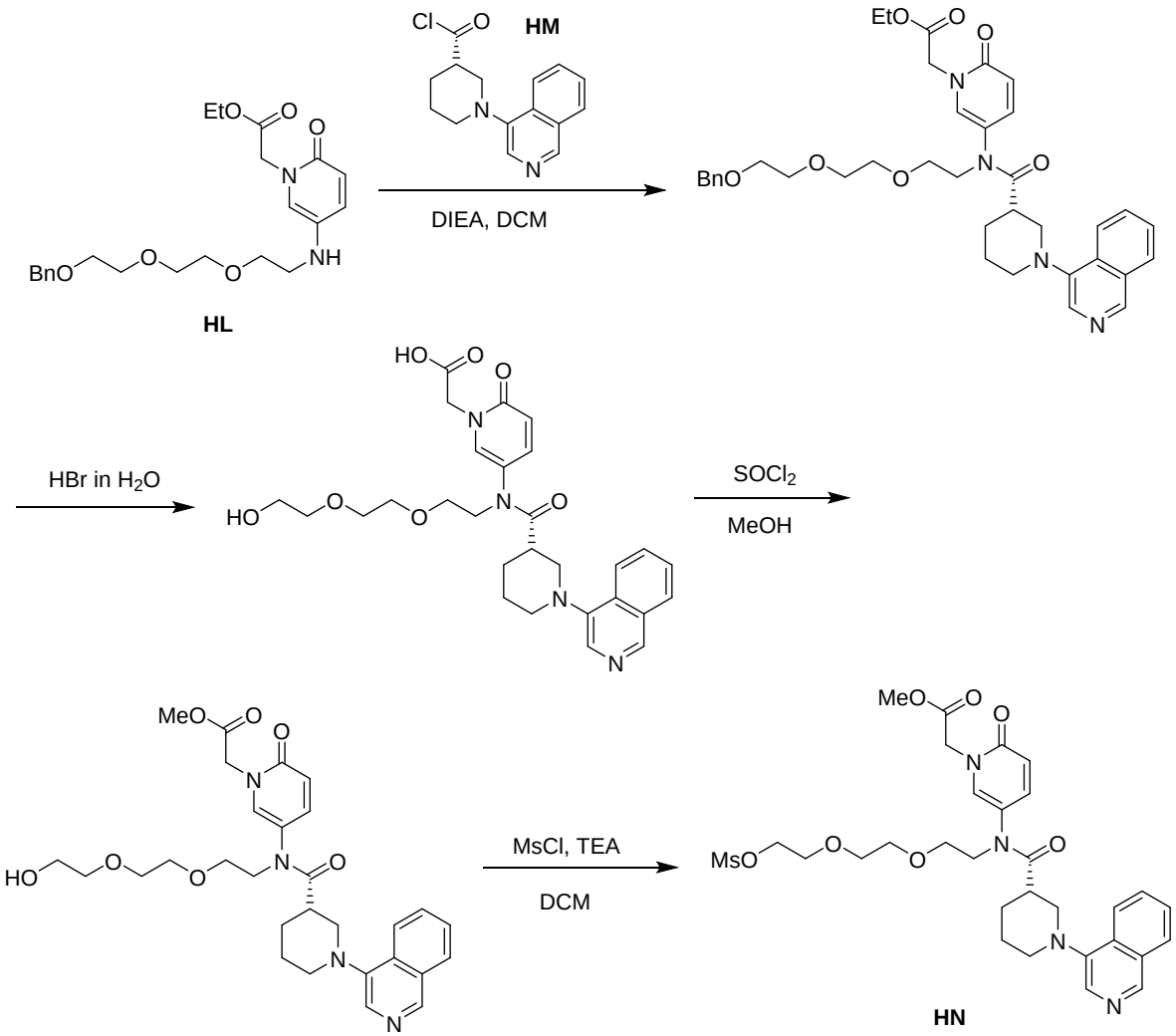
Paso 2 - Ácido (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxílico

[00897] A una solución agitada de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxilato de etilo (12 g, 42 mmol) en THF (100 mL) y H_2O (100 mL) se añadió LiOH (5.05 g, 211 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 330 g; Eluyente A: Agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 5 % - 30 % B en 40 min; Caudal: 80 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 20 % B) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (9 g, 8 3% de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 257.0.

Paso 3- Cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidina-3-carbonilo

[00898] A una solución agitada de ácido (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxílico (5 g, 20 mmol) y dicloruro oxálico (4.95 g, 39.0 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DMF (0.148 mL, 1.95 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4 g, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): $[(M + MeOH)]^+ = 271.2$.

(S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-(2-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)etoxi)etil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (Intermedio HN)



Paso 1 - (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-benciloxi)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00899] A una solución de 2-[5-[2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etilamino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (380 mg, 908 μmol, Intermedio HL) en DCM seco (2 mL) se añadió DIEA (586 mg, 4.54 mmol) a 0

°C. A continuación, se añadió cloruro de 1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonilo (299 mg, 1.09 mmol, intermedio HM) en DCM seco (2 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (250 mg, 42 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 657.5 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

[00900] Una solución de 2-[5-[2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etil-[1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (350 mg, 533 μmol) en HBr (5 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (220 mg, 77 % de rendimiento) como aceite blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 539.1 $(M+H)^+$.

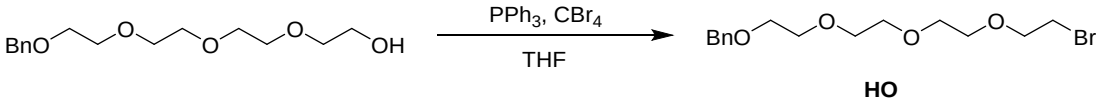
Paso 3 - (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[00901] A una solución de ácido 2-[5-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil-[1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acético (120.00 mg, 223 μmol) en MeOH (1 mL) se añadió $SOCl_2$ (1.38 mmol, 0.1 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (100 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* 553.3 $(M+H)^+$.

Paso 4 - (S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(2-(2-(2-((metilsulfonil)oxi)etoxi)etoxi)etil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[00902] A una solución de 2-[5-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil-[1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo (20 mg, 36 μmol) en DCM (2 mL) se añadió TEA (18.3 mg, 180 μmol) y MsCl (8.29 mg, 72.4 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se neutralizó con HC1 al 10 % y agua, y se extrajo con DCM (20 mL). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (10 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 631.4 $(M+H)^+$.

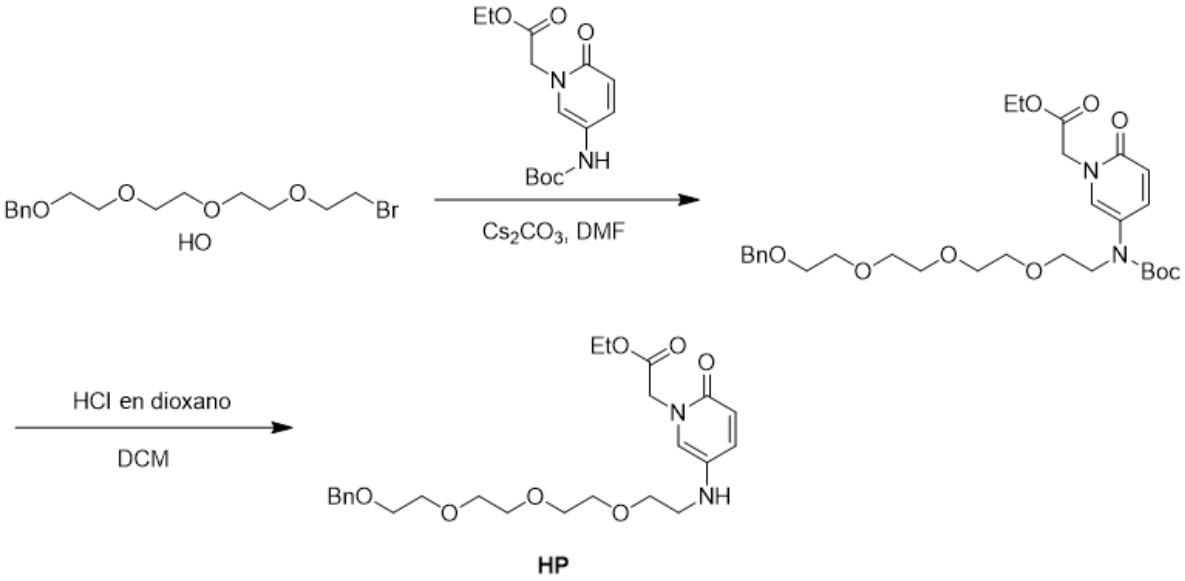
13-Bromo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano (Intermedio HO)



HO

[00903] A una solución de 1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (4.00 g, 14.1 mmol, CAS# 86259-87-2) en THF (15 mL) se le añadió CBr_4 (9.33 g, 28.1 mmol) y PPh_3 (7.38 g, 28.1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (3.8 g, 78 % de rendimiento) como aceite amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.40 - 7.24 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 14H).

2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo (Intermedio HP)



HP

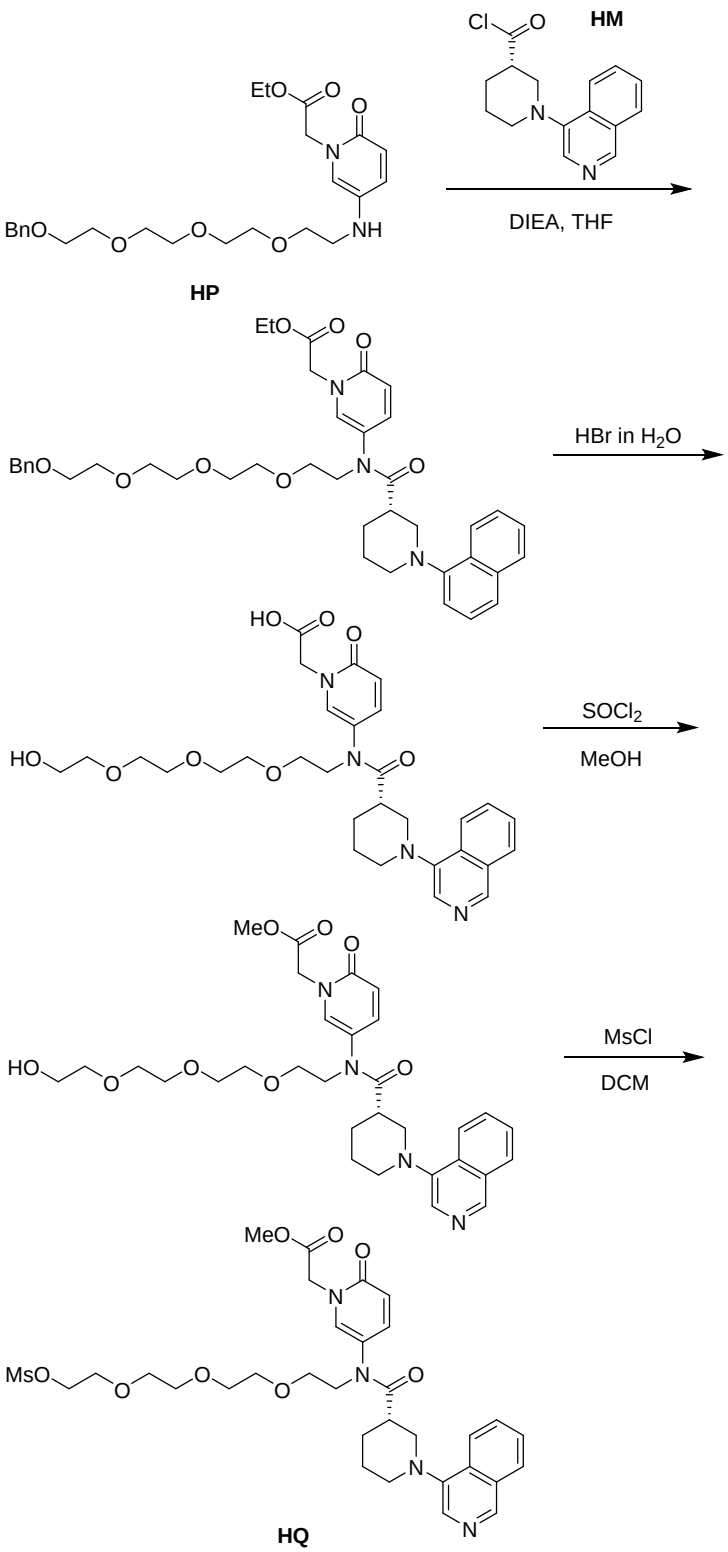
Paso 1 - 2-(5-((terc-butoxicarbonil)(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00904] A una solución de 2-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (2 g, 6.75 mmol, sintetizada mediante los Pasos 1-2 del Intermedio HJ'), 13-bromo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano (2.34 g, 6.75 mmol del Intermedio HO) en DMF (5mL) se le añadió Cs_2CO_3 (6.60 g, 20.2 mmol) y KI (1.12 g, 6.75 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=100/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (1 g, 26 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 563.1 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00905] A una solución de 2-(5-((terc-butoxicarbonil)(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (1 g, 2 mmol) en DCM (15 mL) se añadió HCl/dioxano (4 mL, 4 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 463.2 $(M+H)^+$.

2-[5-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]-[2-[2-[2-(2-metilsulfoniloxietoxi)etoxi]etoxi]etil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo (Intermedio HQ)



Paso 1 - 2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)etilo

[00906] A una solución de 2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo (1 g, 2 mmol, Intermedio HP) en DCM anhidro (20 mL) se añadió DIEA (1.40 g, 10.8 mmol, 1.88 mL) después se añadió cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidina-3-carbonilo (1.19 g, 4.32 mmol, Intermedio HM) en DCM anhidro (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, después la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Diclorometano: Metanol= 30/1 a 15/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 34 % de rendimiento) como una goma de color azul intenso. LC-MS (ESI^+) *m/z* 701.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

[00907] A una solución de 2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-etilo (600 mg, 856 μmol) en HBr (10 mL, solución al 40 % en agua) se agitó a 60 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg) como una goma marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$.

Paso 3 - 2-(5-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-metilo

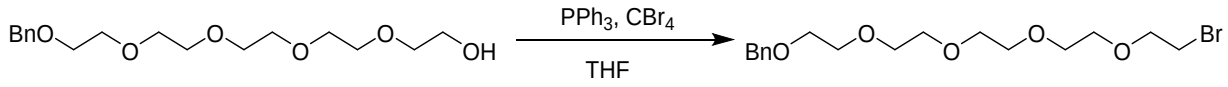
[00908] A una solución de ácido (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (1.55 g, 2.59 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se ajustó a pH = 8 añadiendo solución de $NaHCO_3$ (15 mL). A continuación, la mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 2) y la fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (400 mg) como una goma marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 597.2 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 2-[5-[[3-S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]-[2-[2-[2-(2-metilsulfoniloxietoxi)etoxi]etoxi]etil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo

[00909] A una solución de 2-(5-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-metilo (200 mg, 335 μmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió TEA (169 mg, 1.68 mmol, 233 μl) y MsCl (76.7 mg, 670 μmol, 51.9 μl) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada. NH_4Cl (10 mL), y se extrajo con DCM (20 mL x 2). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano :

THF= 5/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (130 mg, 49 % de rendimiento) como una goma verde. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 675.1 $(M+H)^+$.

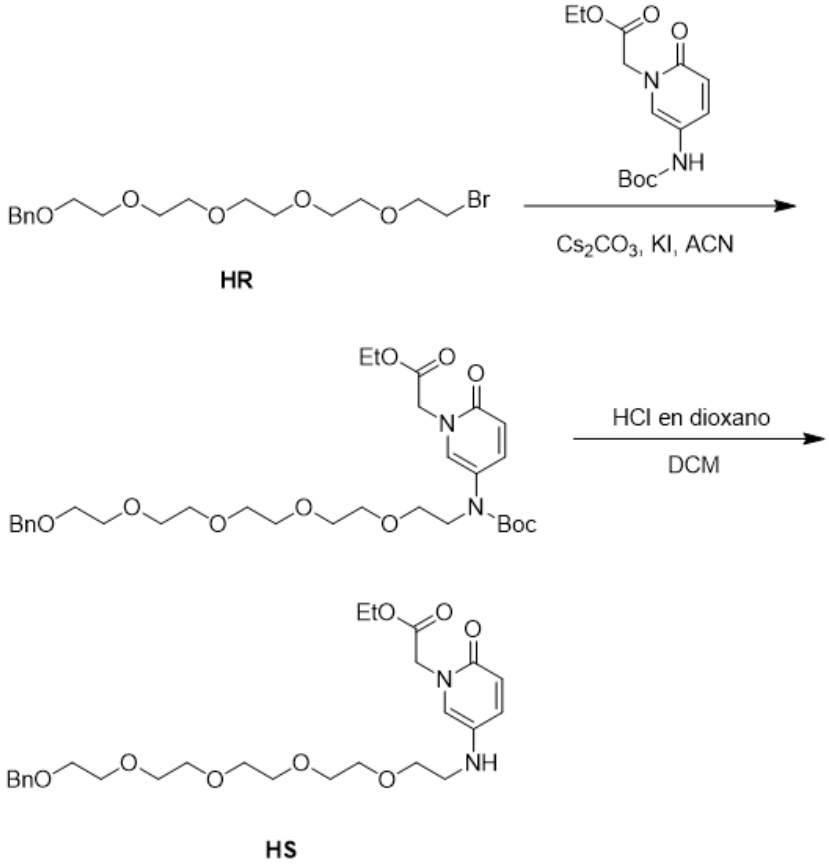
16-Bromo-1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecano (Intermedio HR)



HR

[00910] A una solución de 1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ol (4.5 g, 13.7 mmol, CAS# 57671-28-0) en THF (180 mL) se añadió CBr_4 (9.09 g, 27.4 mmol) y PPh3 (7.19 g, 27.4 mmol). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró in vacuo para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (6 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.39 - 7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 8H), 3.52 (a d, *J* = 2.0 Hz, 10H).

2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo (Intermedio HS)



HS

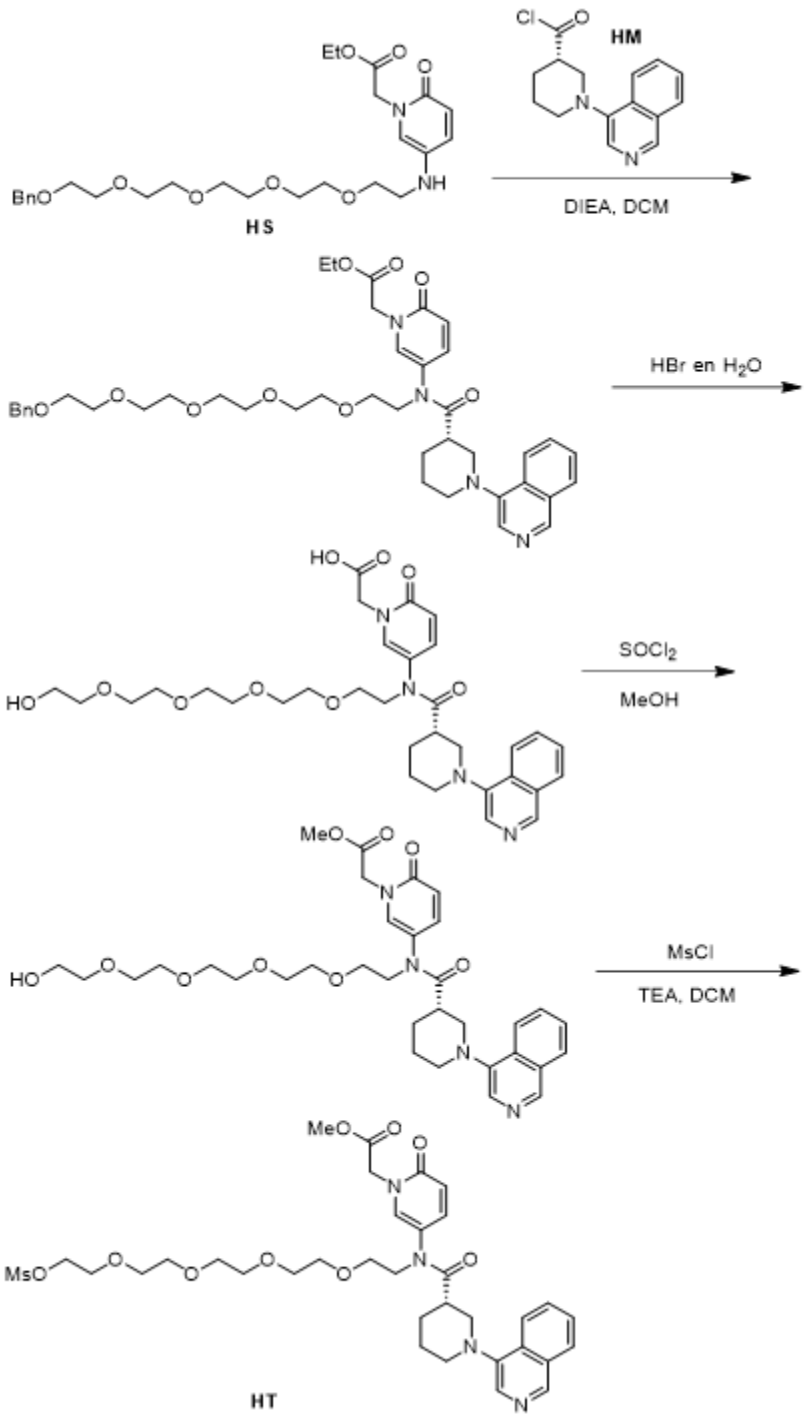
Paso 1 - 2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00911] A una solución de 2-(5-((terc-butoxicarbonil)(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (1.8 g, 6.07 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio HJ'), 16-bromo-1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecano (4.28 g, 10.9 mmol, intermedio HR) en ACN (100 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (5.94 g, 18.2 mmol) y KI (101 mg, 0.607 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 607.4 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00912] A una solución de 2-(5-((terc-butoxicarbonil)(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (2.2 g, 3.36 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (1.36 mL, 8 M). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar un compuesto del título (1 g, 68 % de rendimiento) como sólido azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* 507.2 $(M+H)^+$.

2-[5-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etil-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo (Intermedio HT)



Paso 1 - 2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-etilo

[00913] A una solución de 2-(2-oxo-5-((1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)amino)piridin-1(2H)-il)acetato de etilo (1.4 g, 2.8 mmol, Intermedio HS) en DCM anhidro (20 mL) se le añadió DIEA (1.79 g,

13.8 mmol, 2.41 mL) y cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carbonilo (1.52 g, 5.53 mL, Intermedio HM) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1 g, 21 % de rendimiento) como una goma de color azul intenso. LC-MS (ESI^+) *m/z* 745.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido (S)-2-(5-(N-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

[00914] A una solución de 2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-etilo (1 g, 1 mmol) en HBr (2 mL, solución al 40 % en agua) se agitó a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar un compuesto del título (500 mg, 32 % de rendimiento) como aceite verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 627.3 $(M+H)^+$.

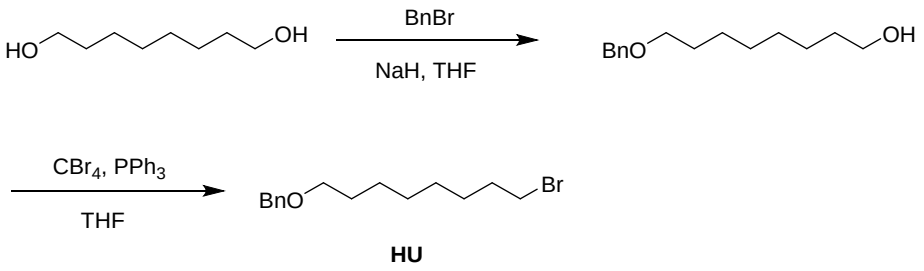
Paso 3 - 2-(5-(N-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-metilo

[00915] A una solución de ácido (S)-2-(5-(N-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (500 mg, 799 μmol) en DCM (4 mL) se añadió $SOCl_2$ (285 mg, 2.39 mmol, 173 μl). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 55 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 641.2 $(M+H)^+$.

Paso 4 - Metilo 2-[5-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etilo-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidina-3-carbonilo]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato

[00916] A una solución de 2-(5-(N-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S)-metilo (180 mg, 281 μmol) en DCM anhidro (5 mL) se añadió TEA (142 mg, 1.40 mmol, 196 μl) y MsCl (64.4 mg, 562 μmol, 43.5 μl) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada. NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con DCM. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Diclorometano: Metanol= 100/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (170 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 718.9 $(M+H)^+$.

(((8-Bromooctil)oxi)metil)benceno (Intermedio HU)



HU

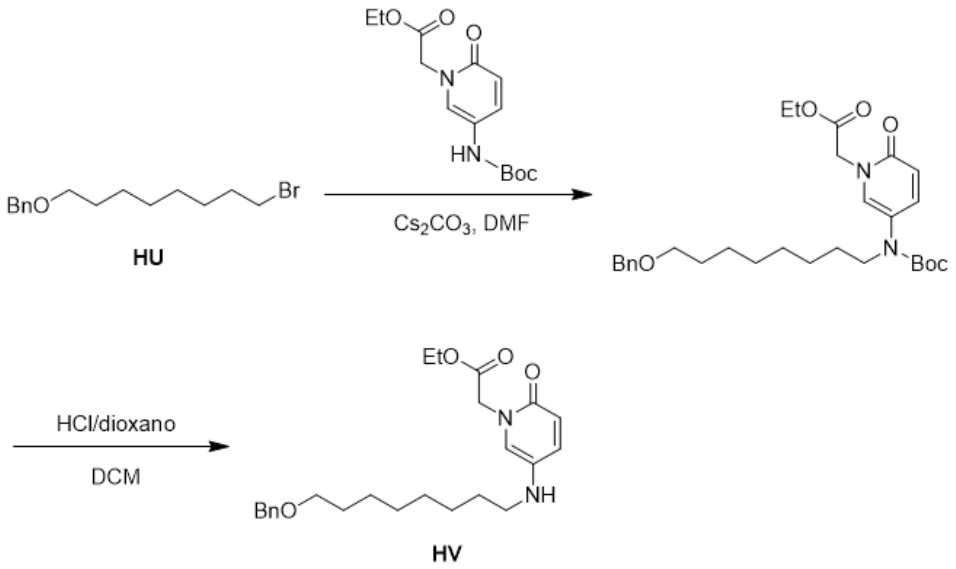
Paso 1 - 8-(benciloxi)octan-1-ol

[00917] A una suspensión de NaH (3.31 g, 82.7 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en DMF(100 mL) se añadió lentamente una solución de octano-1,8-diol (11.0 g, 75.2 mmol, CAS# 629-41-4) en DMF (50 mL) a -10 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió (bromometil) benceno (15.4 g, 90.2 mmol, 10.7 mL). La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 25 °C y se agitó durante 15 horas más. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl saturado (60 mL) a 0 °C, después se añadió HCl 1M para ajustar el pH a 7, y la mezcla se extrajo con EA (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (7.99 g, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 259.2 $(M+Na)^+$.

Paso 2 - (((8-Bromooctil) oxi) metil) benceno

[00918] Una solución de CBr_4 (6.68 g, 20.1 mmol) y PPh_3 (5.28 g, 20.1 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2 se agitó a esta temperatura durante 0.5 horas. A continuación se añadió gota a gota 8-(benciloxi) octan-1-ol (2.38 g, 10.0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al finalizar la reacción se filtró y el filtrado se diluyó en H_2O (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (2.70 g, 90 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.35 – 7.29 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.53 – 3.50 (t, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42-3.39(t, J = 1.2 Hz, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.53 – 1.51 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 8H).

2-(5-((8-(benciloxi)octil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (Intermedio HV)



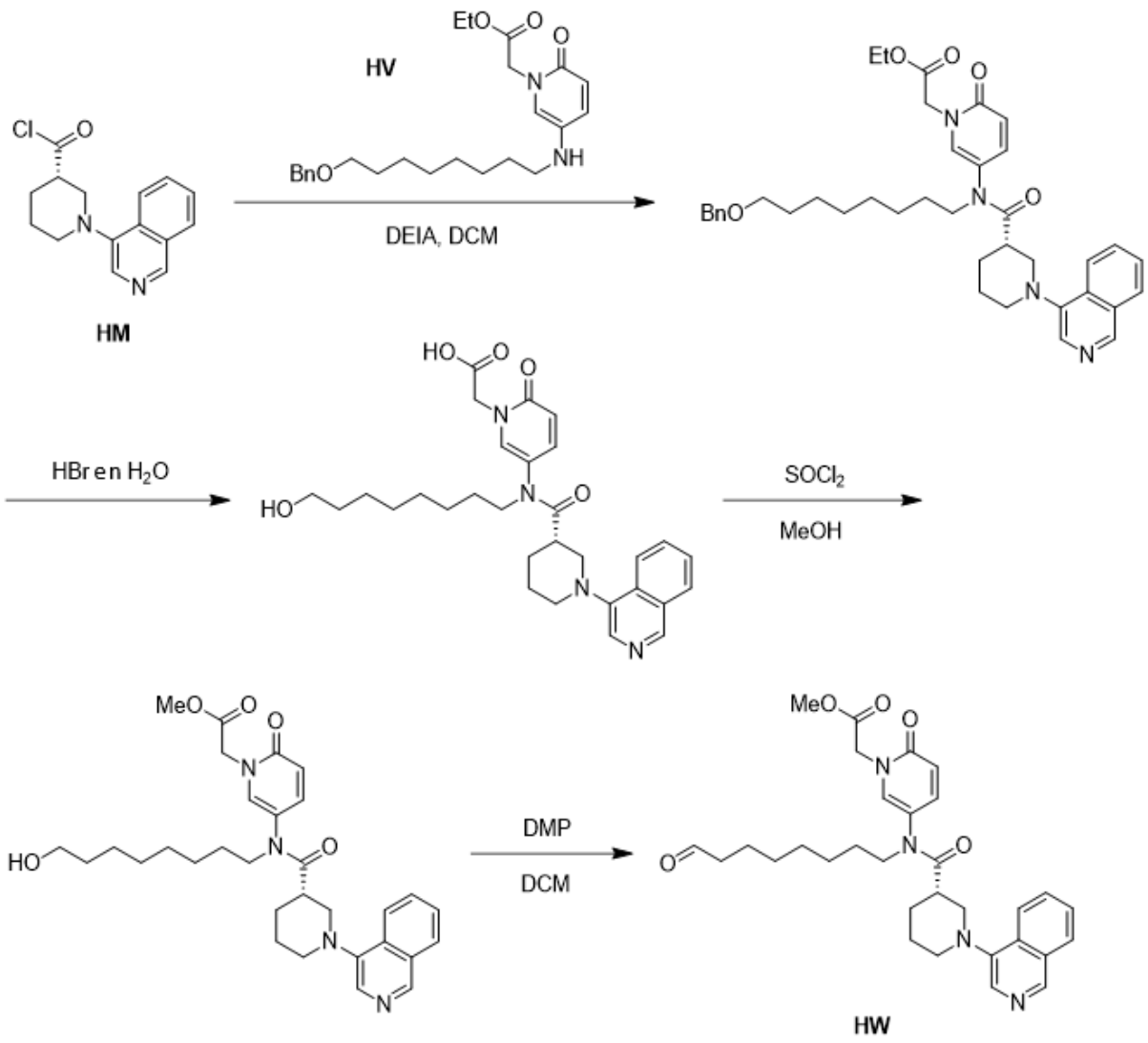
Paso 1 - 2-(5-((8-(benciloxi) octil) (terc-butoxicarbonil) amino) -2-oxopiridin-1(2H)-il) acetato de etilo

[00919] Se agitó a 50 °C durante 2 horas una solución de (((8-bromooctil) oxi) metil) benceno (2.00 g, 6.68 mmol, Intermedio HU), 2-(5-((terc-butoxicarbonil) amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il) acetato de etilo (2.97 g, 10.0 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio HJ'), y Cs_2CO_3 (6.53 g, 20.0 mmol) en DMF (20 mL). Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.3 g) como aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 515.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(5-((8-(benciloxi)octil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00920] Una solución de 2-(5-((8-(benciloxi)octil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il) acetato de etilo (1.60 g, 3.11 mmol) en HCl/dioxano (14 mL) y DCM (6 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar el residuo. A continuación, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.00 g, 73 % de rendimiento) como aceite verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 415.2 $(M+H)^+$.

(S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(8-oxooctil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (Intermedio HW)



Paso 1 - (S)-2-(5-(N-(8-(benciloxi)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00921] Una solución de cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidina-3-carbonilo (1.06 g, 3.86 mmol, Intermedio HM), 2-[5-(8-benciloxioctilamino)-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (1.00 g, 2.41 mmol, intermedio HV) y DIEA (1.56 g, 12.0 mmol, 2.10 mL) en DCM (10 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (600 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* 653.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido (S)-2-(5-(N-(8-hidroxioctil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-

1(2H)-il)acético

[00922] Una solución de acetato de etilo (S)-2-(5-(N-(8-(benciloxi)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il) (600 mg, 919 μmol) en HBr (10 mL) se agitó a 65 °C durante 2 horas. Al completarse, se añadió Et_3N a la mezcla de reacción hasta pH 7, después se diluyó con agua (10 × 3 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). La capa acuosa combinada se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (15.0 g) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 535.2 $(M+H)^+$.

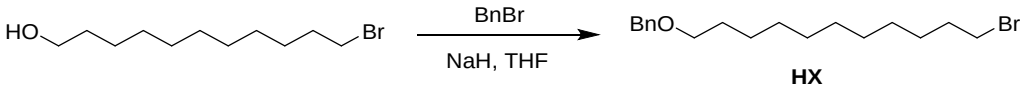
Paso 3 - (S)-2-(5-(N-(8-hidroxioctil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[00923] Una solución de ácido 2-[5-[8-hidroxioctil-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acético (15 g, 23.6 mmol), $SOCl_2$ (8.42 g, 70.7 mmol, 5.14 mL) en MeOH (50 mL) se agitó a 70 °C durante 10 minutos. Al finalizar, se añadió solución saturada. Se añadió $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción hasta que el pH = 7, después se diluyó la mezcla con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (340 mg) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 549.2 $(M+H)^+$.

Paso 4 - (S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(8-oxooctil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[00924] Una solución de (S)-2-(5-(N-(8-hidroxioctil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (280 mg, 510 μmol) y DMP (324 mg, 765 μmol, 237 μl) en DCM (3 mL) se agitó a 0 °C durante 2 horas. Al finalizar, se añadió solución saturada. Se añadió $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción hasta que el pH = 7, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (300 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 547.2 $(M+H)^+$.

11-Bromodecoximetilbenceno (Intermedio HX)

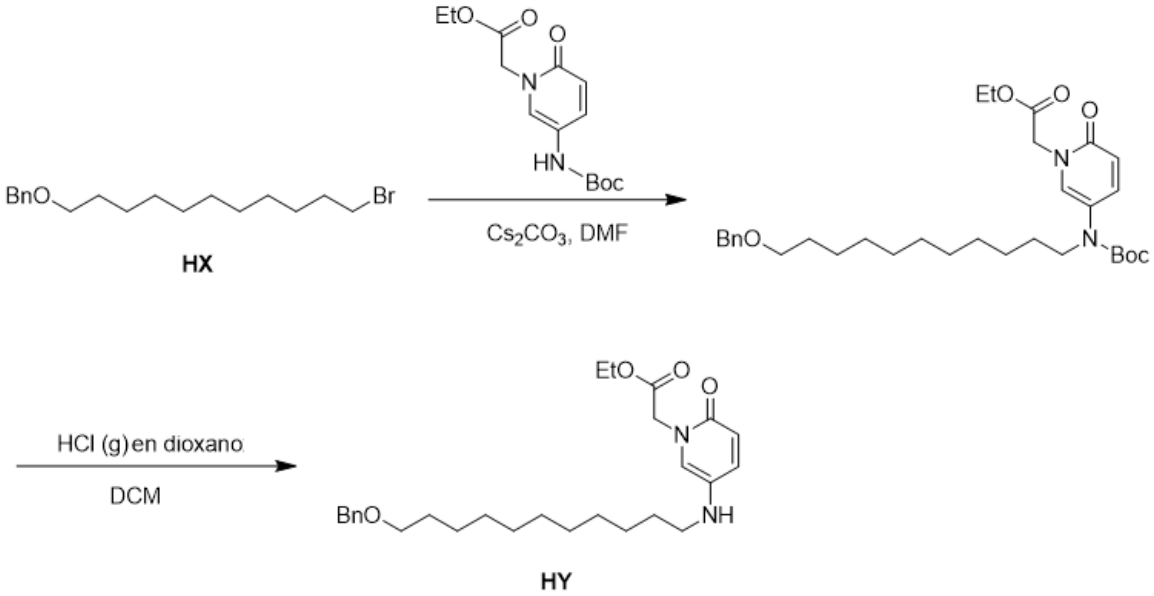


HX

[00925] A una solución de 11-bromoundecan-1-ol (10 g, 40 mmol, CAS# 1611-56-9) en THF (100 mL) se añadió NaH (1.59 g, 39.8 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, y a continuación se añadió gota a gota BnBr (6.81 g, 39.8 mmol, 4.73 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (8.7 g, 64 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 1.18 - 1.31 (m, 14 H), 1.52 - 1.58 (m, 2 H), 1.79 (c, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 7.19 - 7.30 (m, 5 H).

2-[5-(11-benciloxiundecilamino)-2-oxo-1-piridil] acetato de etilo (Intermedio HY)



Paso 1 - 2-[5-[11- benciloxiundecil(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo

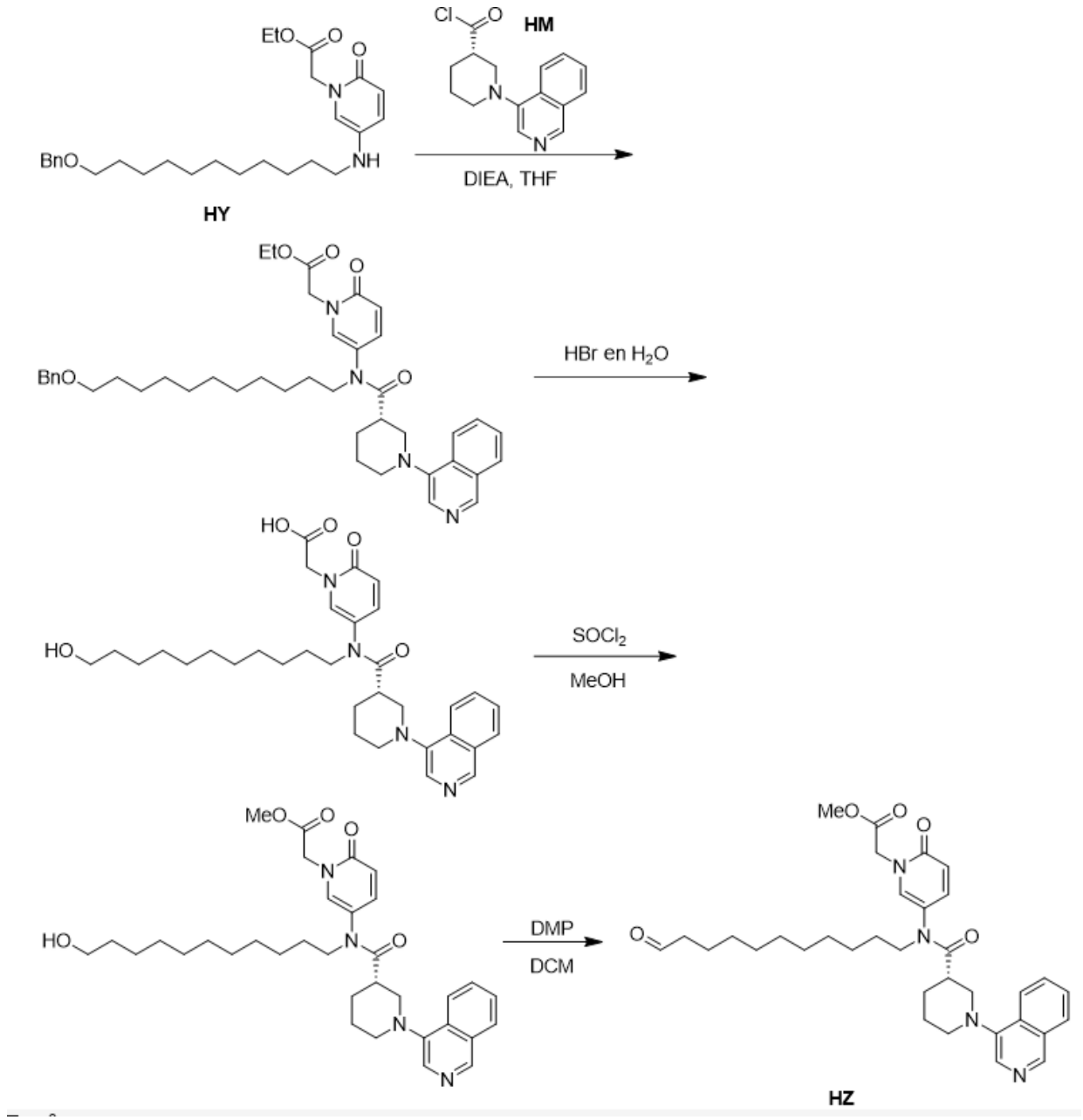
[00926] A una solución de 11-bromodecoximetilbenceno (3 g, 9 mmol, Intermedio HX) en ACN (50 mL) se añadió Cs_2CO_3 (8.59 g, 26.4 mmol) y acetato de 2-[5-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxo-1-piridilo] etilo (2.60 g, 8.79 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio HJ'). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 8/1) para dar el compuesto del título (3 g, 58 % de rendimiento) como aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 557.2 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-[5-(11-benciloxiundecilamino)-2-oxo-1-piridil] acetato de etilo

[00927] A una solución de 2-[5-[11-benciloxiundecil(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (2.9 g, 5.21 mmol) en DCM (29 mL) se añadió HCl/dioxano (6 M, 5.80 mL), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al finalizar, se añadió una solución acuosa de solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción hasta un pH~7, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (2.37 g) como sólido azul. LC-

MS (ESI$^+$) *m/z* 457.2 (M+H)$^+$.

2-[5-[[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidina-3-carbonil]-(11-oxoundecil) amino]-2-oxo-1-piridil] acetato de metilo (Intermedio HZ)



Paso 1 - 2-[5-[11-benciloxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidina-3-carbonil] amino]-2-oxo-1-piridil] acetato de etilo

[00928] A una mezcla de 2-[5-(11-benciloxiundecilamino)-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (1 g, 2.19 mmol) y DIEA (849 mg, 6.57 mmol, 1.14 mL, Intermedio HY) en DCM (20 mL) se añadió cloruro de (3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonilo (903 mg, 3.29 mmol, Intermedio HM) y la mezcla se desgasificó y

purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición neutra) para dar el compuesto del título (1 g, 66 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 695.4 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido 2-[5-[11-hidroxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidin-3-carbonil] amino]-2-oxo-1-piridil] acético

[00929] A una solución de 2-[5-[11-benciloxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de etilo (1 g, 1 mmol) se añadió HBr (14.9 g, 73.7 mmol, 18.4 mL, solución al 40 %). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, se añadió TEA a la mezcla de reacción hasta que el pH~7, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3×300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.6 g) como aceite verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 577.4 $(M+H)^+$.

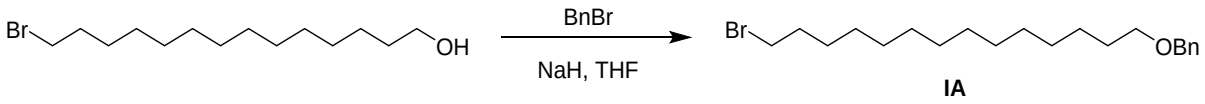
Paso 3 - 2-[5-[11-hidroxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidina-3-carbonil] amino]-2-oxo-1-piridil] acetato de metilo

[00930] A una solución de ácido 2-[5-[11-hidroxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidin-3-carbonil] amino]-2-oxo-1-piridil] acético (1.5 g, 2.6 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió $SOCl_2$ (464 mg, 3.90 mmol, 283 µl). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Una vez completada, se añadió a la mezcla de reacción solución saturada. $NaHCO_3$ hasta pH = 8, después se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 1/0 a10/1) para dar el compuesto del título (520 mg, 29 % de rendimiento) como aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 591.3 $(M+H)^+$.

Paso 4 - 2-[5-[[(3S)-1-(4-isoquinolil) piperidina-3-carbonil]-(11-oxoundecil) amino]-2-oxo-1-piridil] acetato de metilo

[00931] A una solución de 2-[5-[11-hidroxiundecil-[(3S)-1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo (500 mg, 846 µmol) en DCM (5 mL) se añadió DMP (538 mg, 1.27 mmol, 393 µl) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0-25 °C durante 1 hora. Una vez completada, a la mezcla de reacción se le añadió solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que el pH = 8, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (200×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (540 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 589.2 $(M+H)^+$.

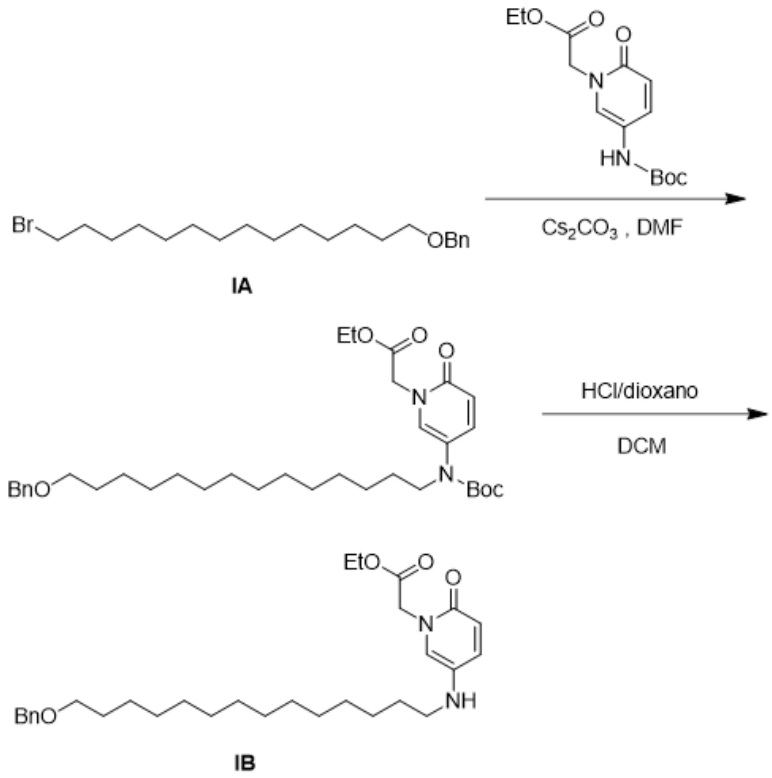
(((14-Bromotetradecil)oxi)metil)benceno (Intermedio IA)



IA

[00932] A una solución de 14-bromotetradecan-1-ol (10 g, 30 mmol, CAS# 72995-94-9) en THF (100 ml) se añadió NaH (1.36 g, 34.1 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, y después se añadió gota a gota BnBr (5.83 g, 34.1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo NH_4Cl (20 mL) a 0 °C, y luego se diluyó con H_2O (100) mL y se extrajo con EA (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (10 g, 76 % de rendimiento) como aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.36 - 7.24 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.78 (quin, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (a dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 4H), 1.24 (s a, 10H).

2-(5-((14-(benciloxi)tetradecil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (Intermedio IB)



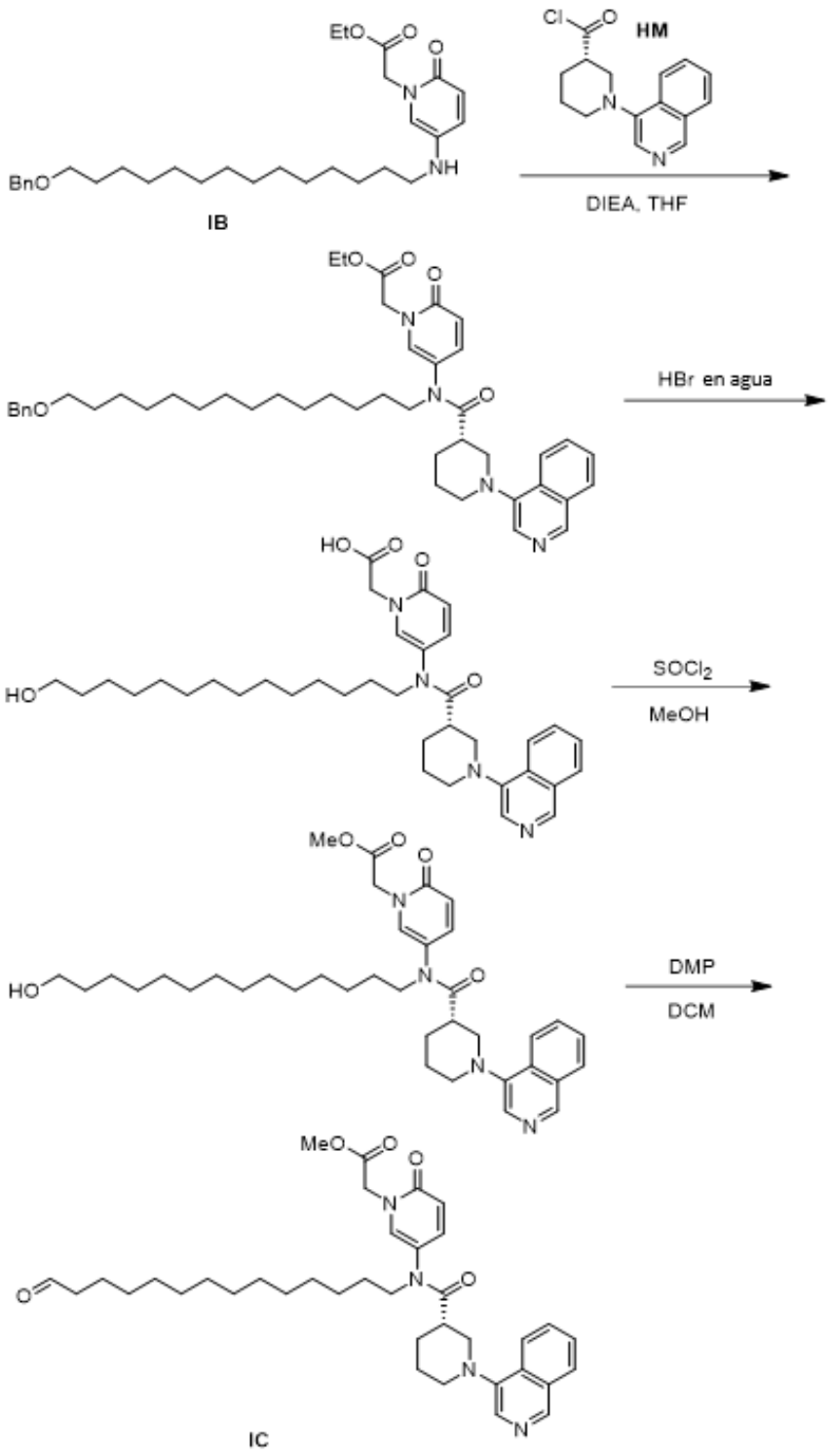
Paso 1 - 2-(5-((14-(benciloxi)tetradecil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00933] A una solución de (((14-bromotetradecil)oxi)metil)benceno (3 g, 7.82 mmol, Intermedio IA) y 2-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (2.32 g, 7.82 mmol, sintetizado mediante los pasos 1-2 del Intermedio HJ') en ACN (50 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (7.65 g, 23.4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.55 g, 33 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 599.3 $(M+H)^+$.

Paso 2 - 2-(5-((14-(benciloxi)tetradecil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00934] A una solución de 2-(5-((14-(benciloxi)tetradecil)(terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo (1.55 g, 2.59 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título (560 mg, 43 % de rendimiento) como sólido azul. LC-MS (ESI^+) *m/z* 499.3 $(M+H)^+$.

(S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(14-oxotetradecil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (Intermedio IC)



Paso 1 - (S)-2-(5-(N-(14-(benciloxi)tetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de etilo

[00935] A una solución de 2-(5-((14-(benciloxi)tetradecil)amino)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de

etilo (510 mg, 1.02 mmol, Intermedio IB) y cloruro de (S)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carbonilo (337 mg, 1.23 mmol, Intermedio HM) en THF (6 mL) se añadió DIEA (660 mg, 5.11 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición HCl) para dar el compuesto del título (392 mg, 49 % de rendimiento, HCl) como sólido verde. LC-MS (ESI^+) *m/z* 737.6 $(M+H)^+$.

Paso 2 - Ácido (S)-2-(5-(N-(14-hidroxitetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético

[00936] Una solución de acetato de etilo (S)-2-(5-(N-(14-(benciloxi)tetradecilo)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il) (392 mg, 531 μmol) en HBr (4 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar un compuesto del título (84 mg, 23 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 619.4 $(M+H)^+$.

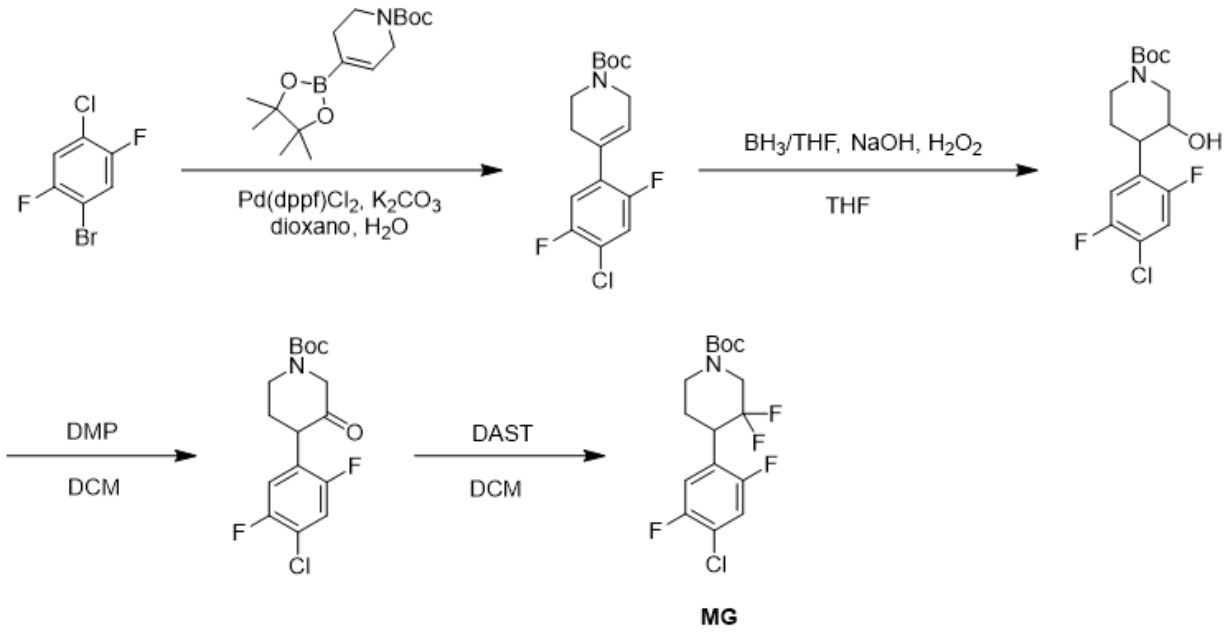
Paso 3 - 2-(5-(N-(14-hidroxitetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de (S) metilo

[00937] A una solución de ácido (S)-2-(5-(N-(14-hidroxitetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (84 mg, 135 μmol) en MeOH (2 mL) se añadió $SOCl_2$ (16.1 mg, 135 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1， DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (55 mg, 64 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 633.4 $(M+H)^+$.

Paso 4 - (S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(14-oxotetradecil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[00938] A una solución de (S)-2-(5-(N-(14-hidroxitetradecil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (50 mg, 79 μmol) en DCM (2 mL) se añadió DMP (67.0 mg, 158 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a continuación a 0-25 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se apagó añadiendo una solución de Na_2SO_3 (6 mL), después se diluyó con H_2O (5 mL) y se extrajo conEA (10 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$(3 mL) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 631.4$(M+H)^+$.

[00939] Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (Intermedio MG)



MG

[00940] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

[00941] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluoro-benceno (10 g, 44 mmol, CAS# 17291-33-4), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (13.6 g, 44,}.0 mmol, CAS# 286961-14-6), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.22 g, 4.40 mmol), K_2CO_3 (18.2 g, 132 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=1/1 a 10/0) para dar el compuesto del título (10.9 g, 68 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 273.9 $(M-56)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.62 (dd, *J* = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

[00942] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato

[00943] A una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4 g, 10 mmol) en THF (40 mL) se le añadió BH_3.THF (1 M, 18.19 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Después se añadió gota a gota NaOH (1.21 g, 30.3 mmol) en agua (8 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A continuación, se añadió H_2O_2 (3.44 g, 30.3 mmol, 2.91 mL, solución al 30 %) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2.5 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×100mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=1/1 a 4/0) para dar el compuesto del

título (2.3 g, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 291.9 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.15 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 4.41 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.77 (t a, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.64 (t a, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

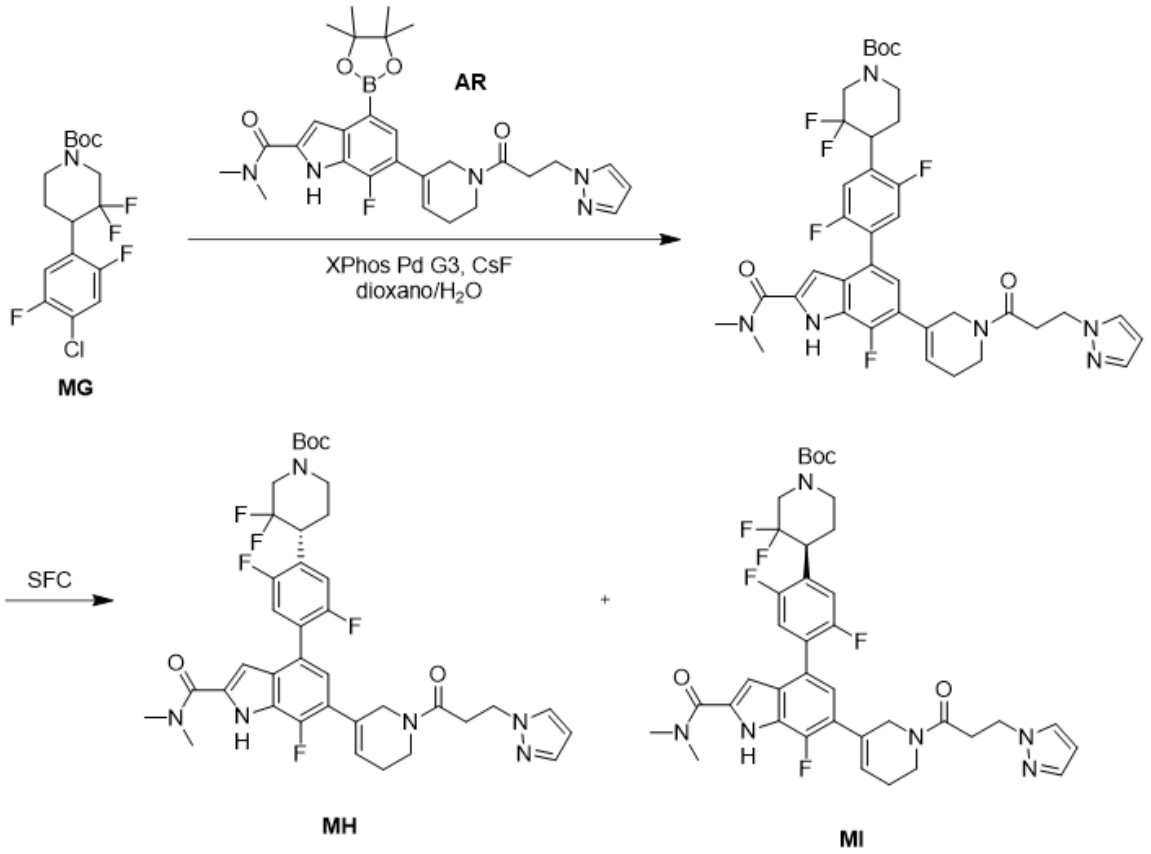
[00944] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-piperidina-1-carboxilato

[00945] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (2.3 g, 6.6 mmol) en DCM (20 mL) se añadió DMP (4.21 g, 9.92 mmol, 3.07 mL). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100×2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1.9 g, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290. $(M-55)^+$.

[00946] Paso 4 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato

[00947] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-oxo-piperidina-1-carboxilato (1.8 g, 5.2 mmol) en DCM (18 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadió DAST (1.26 g, 7.81 mmol, 1.03 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con diclorometano (100×2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (0.9 g, 46 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.8 $(M-55)^+$.

[00948] Terc-butilo (4R)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenilo]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (Intermedio MH) y terc-butilo (4S)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenilo]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (Intermedio MI)



[00949] Paso 1 - Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenilo]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato

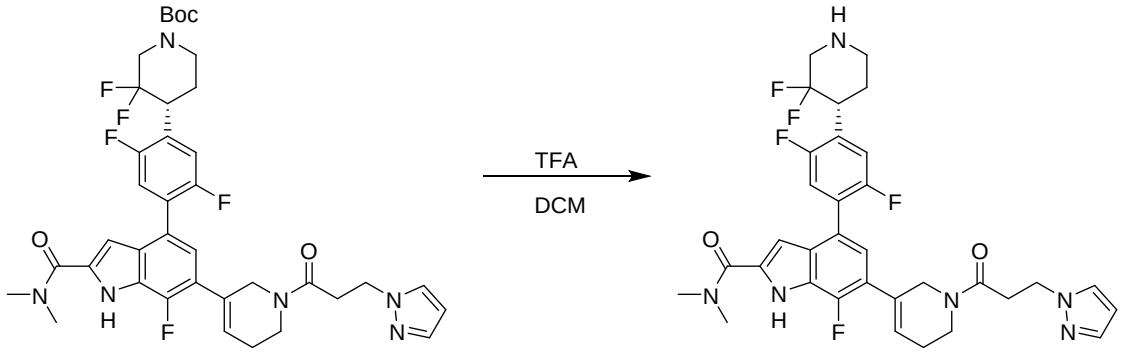
[00950] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (800 mg, 2.18 mmol, Intermedio MG), 7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.16 g, 2.18 mmol, Intermedio AR), XPhos Pd G_3 (184 mg, 218 μmol) y CsF (826 mg, 5.44 mmol) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, tetrahidrofurano : Acetato de etilo=0/1 a 1/3) para dar el compuesto del título (1.4 g, 86 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 741.8 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9.58 (a d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 1H), 6.76 (s a, 1H), 6.22 (td, *J* = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 6.14 (a d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.65 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (s a, 2H), 4.26 (s a, 1H), 3.78 (t a, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (t a, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.12 (m, 7H), 3.07 - 2.95 (m, 3H), 2.34 (s a, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.92 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

[00951] Paso 2 - Terc-butilo (4R)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoilo)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-

ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenilo]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato y terc-butilo (4S)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenilo]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato

[00952] 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (1.4 g, 1.87 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IK(250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO2-ACN/i-PrOH(NH_3H_2O al 0.1%)];% de B:40 %, modo de elución isocrática) para dar el primer pico de elución terc-butil (4R)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (540 mg, 671 μmol) como sólido blanco y el segundo pico de elución terc-butil (4S)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (460 mg, 602 μmol) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 741.2 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

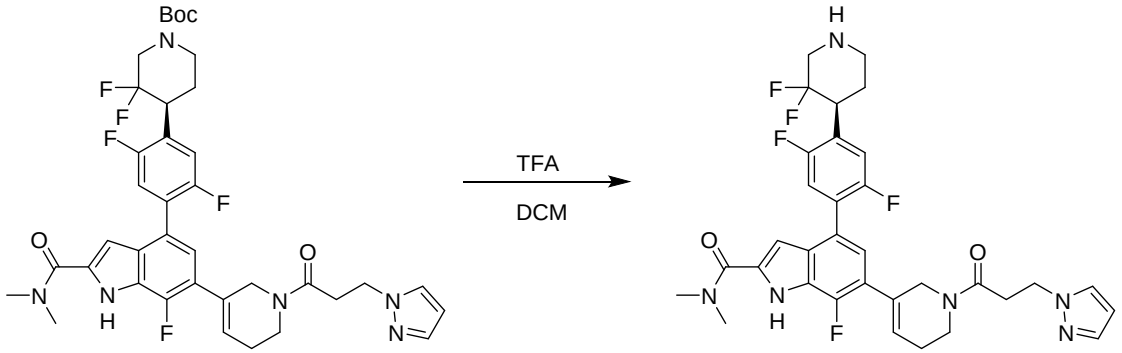
[00953] 4-[4-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-2,5-difluoro-fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio MJ)



MH **MJ**

[00954] A una solución de terc-butil (4R)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (540 mg, 728 μmol, Intermedio MH) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol, 2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición neutra) para dar el compuesto del título (430 mg, 88% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 641.3 $(M+H)^+$.

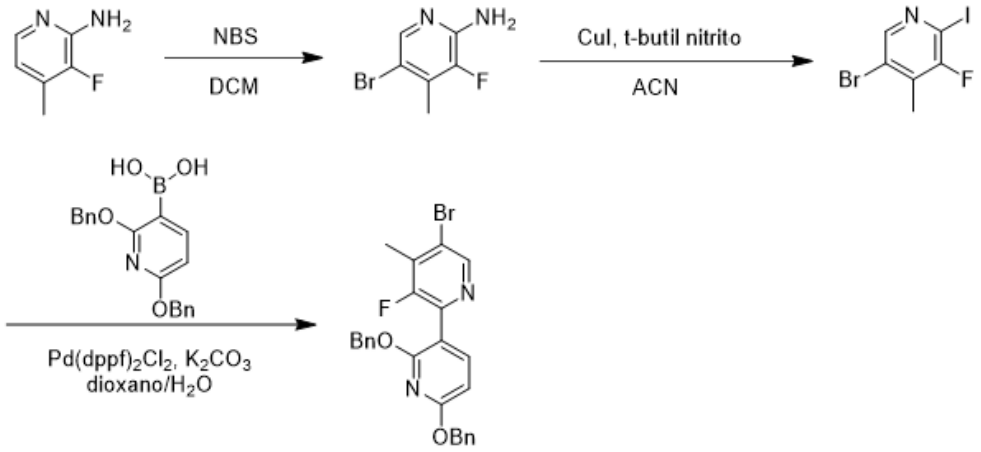
[00955] 4-[4-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-2,5-difluoro-fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio MK)



MI **MK**

[00956] A una solución de terc-butil (4S)-4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2,5-difluoro-fenil]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (460 mg, 621 μmol, Intermedio MI) en DCM (6 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol, 2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición neutra) para dar el compuesto del título (320 mg, 80% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 641.3 $(M+H)^+$.

[00957] 2',6'-Bis(benciloxi)-5-bromo-3-fluoro-4-metil-2,3'-bipiridina (Intermedio ML)



ML

[00958] Paso 1 - 5-Bromo-3-fluoro-4-metil-piridin-2-amina

[00959] A una solución de 3-fluoro-4-metil-piridin-2-amina (4.5 g, 36 mmol, CAS# 1003710-35-7) en DCM (80 mL) se añadió gota a gota NBS (6.98 g, 39.2 mmol) en DCM (80 mL). Tras la adición, la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con solución de sulfito de sodio al 10 % (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (8.33 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 204.9 $(M+H)^+$.

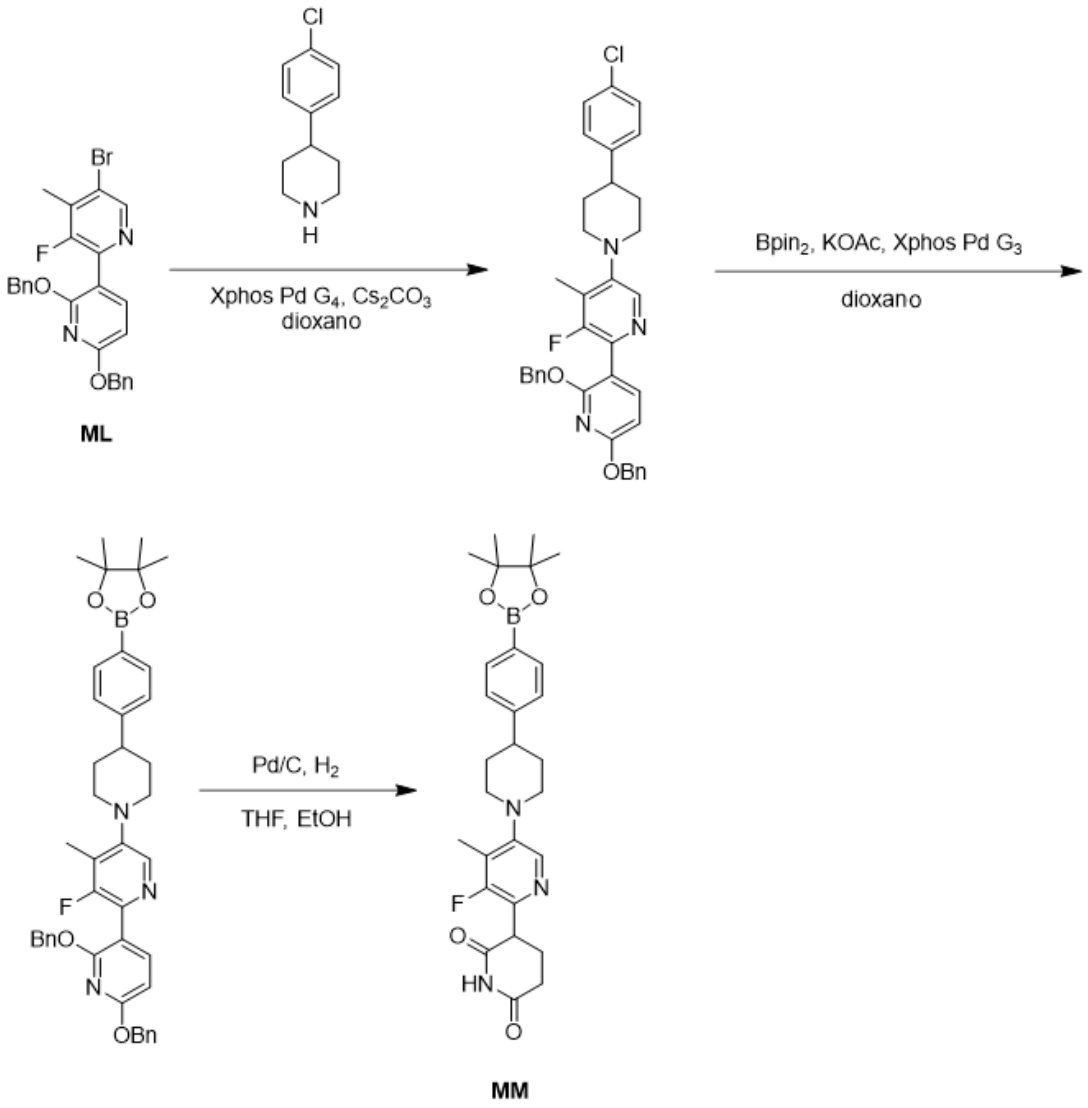
[00960] Paso 2 - 5-bromo-3-fluoro-2-yodo-4-metilpiridina

[00961] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-4-metil-piridin-2-amina (7 g, 30 mmol) en ACN (100 mL) se añadió CuI (9.75 g, 51.2 mmol) y t-BuONO (5.28 g, 51.2 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (2.9 g, 26 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 317.8$(M+H)^+$.

[00962] Paso 3 - 2',6'-Bis(benciloxi)-5-bromo-3-fluoro-4-metil-2,3'-bipiridina

[00963] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-yodo-4-metil-piridina (2.5 g, 7.9 mmol) y (2,6-dibenciloxi-3-piridil)ácido borónico (2.65 g, 7.91 mmol, CAS# 2096339-92-1) en dioxano (50 mL) y H_2O (10 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1.37 g, 1.19 mmol) y K_2CO_3 (3.28 g, 23.7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=4/1) para dar el compuesto del título (2.3 g, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 480.4$(M+H)^+$.

[00964] 3-(3-Fluoro-4-metil-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)piridin-2-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio MM)



[00965] Paso 1 - 2',6'-Bis(benciloxi)-5-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-4-metil-2,3'-bipiridina

[00966] A una solución de 5-bromo-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-4-metil-piridina (2.14 g, 4.46 mmol, Intermedio ML) y 4-(4-clorofenil)piperidina (961 mg, 4.91 mmol, CAS# 26905-02-2) en dioxano (50 mL) se añadió Xphos Pd G4 (576 mg, 670 μmol) y Cs_2CO_3 (4.36 g, 13.4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 24 % de rendimiento) como un

sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 594.3$(M+H)^+$.

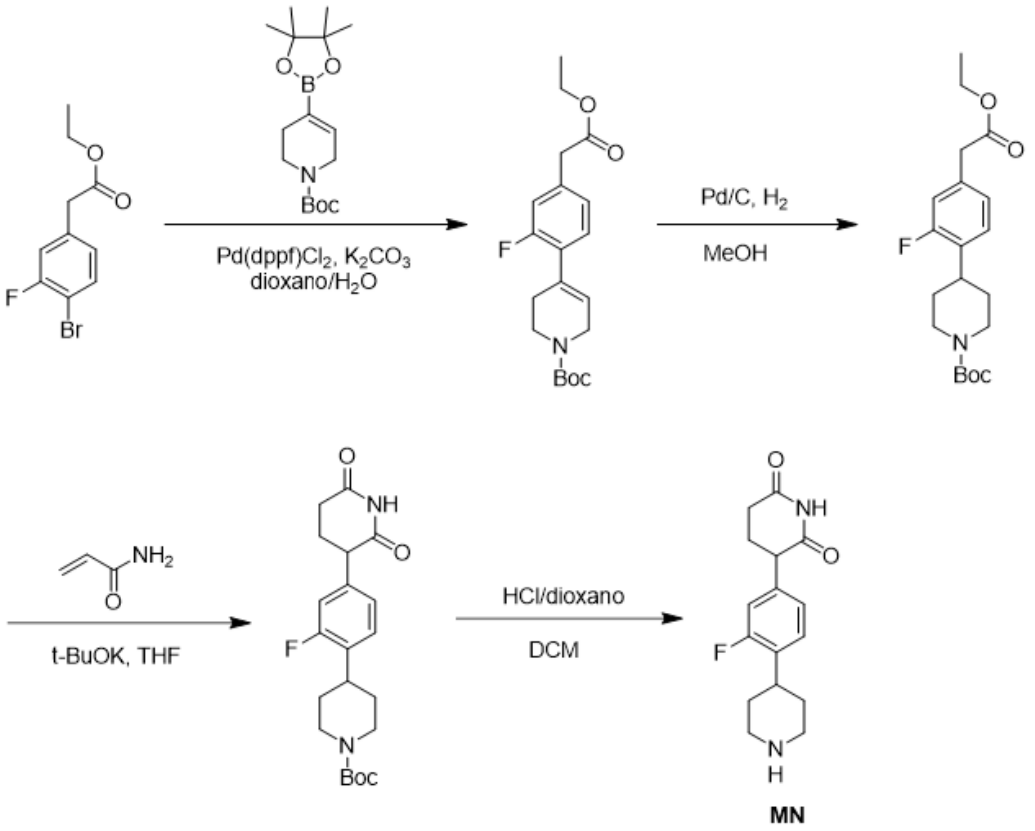
[00967] Paso 2 - 2',6'-Bis(benciloxi)-3-fluoro-4-metil-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2,3'-bipiridina

[00968] A una solución de 5-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-4-metil-piridina (700 mg, 1.18 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (449 mg, 1.77 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió KOAc (347 mg, 3.53 mmol) y XPhos Pd G3 (150 mg, 177 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para eliminar el disolvente. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 61 % de rendimiento) como sólido blanco.LC-MS (ESI^+) m/z 686.5 $(M+H)^+$.

[00969] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-metil-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)piperidin-1-il)piridina-2-il)piperidina-2,6-diona

[00970] A una solución de 2-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-4-metil-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]piridina (200 mg, 292 μmol) en THF (5 mL) y EtOH (5 mL) se añadió Pd/C (200 mg, 188 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (200 mg) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 508.2$(M+H)^+$.

[00971] 3-(3-Fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio MN)



[00972] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[00973] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo (1.00 g, 3.83 mmol, CAS# 1296223-82-9) en dioxano (10.0 mL) y H_2O (1.00 mL) se le añadió *terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (1.42 g, 4.60 mmol, CAS# 286961-14-6), K_2CO_3 (1.59 g, 11.5 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (280 mg, 383 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente 0~20 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 60 mL/min) para obtener el compuesto del título (1.30 g, 86 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC-MS (ESI^+) *m/z* 386.0 $(M+Na)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 2.50 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[00974] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00975] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (1.20 g, 3.30 mmol) en MeOH (24.0 mL) se añadió Pd/C (120 mg, 10 % en peso) en

atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.20 g, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 387.9 $(M+Na)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.17 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

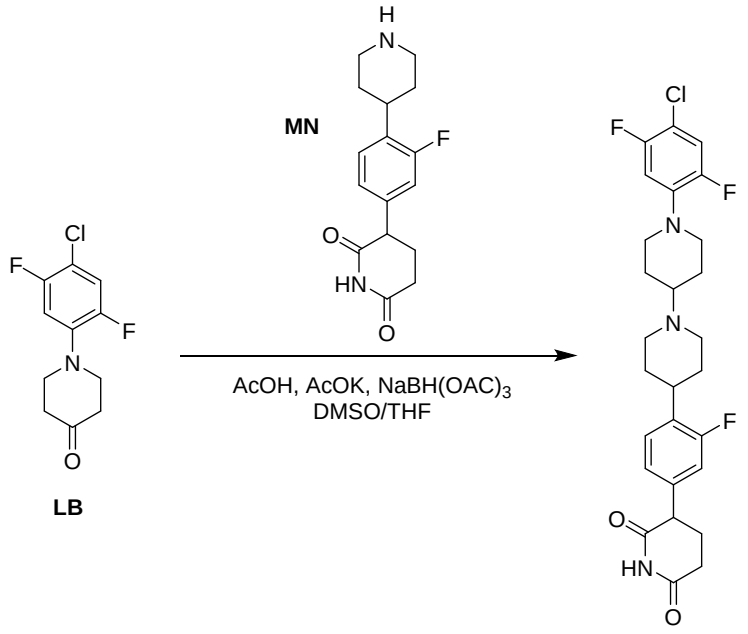
[00976] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[00977] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (1.15 g, 3.15 mmol) y acrilamida (201 mg, 2.83 mmol, CAS# 9003-05-8) en THF (12.0 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 3.46 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30.0 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50.0 mL) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 37 %-67 % B durante 10 minutos) y después se liofilizó hasta sequedad para obtener el compuesto del título (230 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 335.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[00978] Paso 4 - 3-(3-Fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidina-2,6-diona

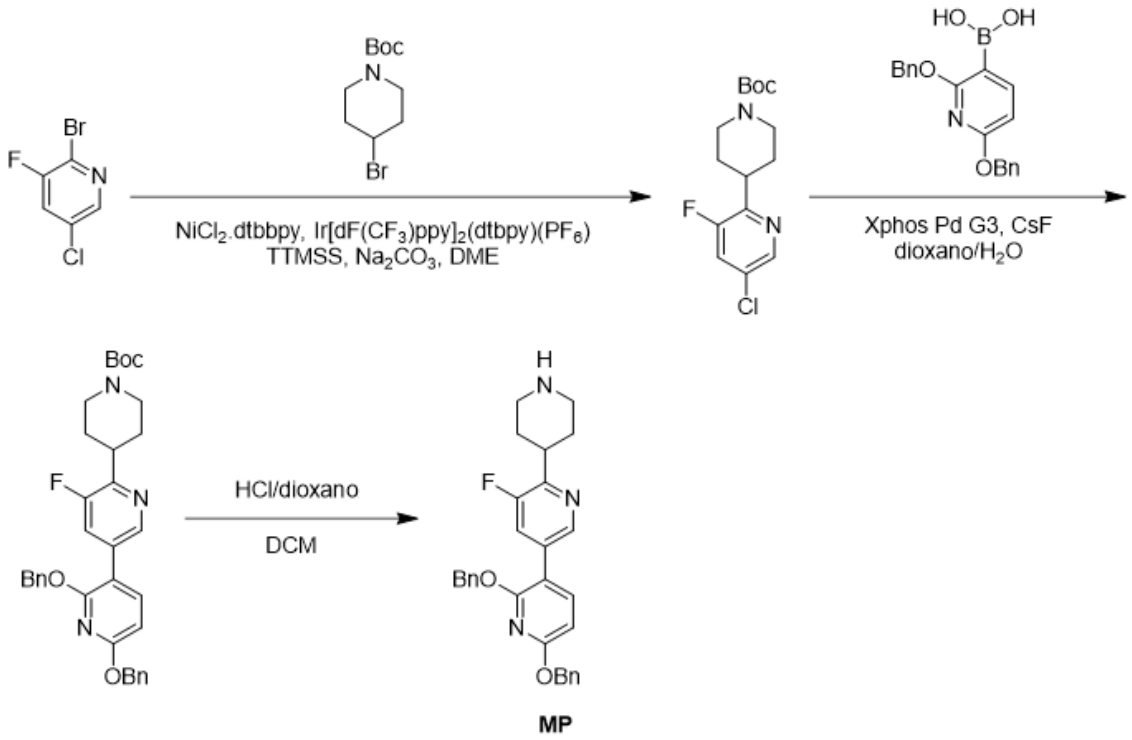
[00979] A una solución de terc-butilo 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (130 mg, 333 μmol) en DCM (0.75 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 750 μl) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Al completarse, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (110 mg, HCl) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 290.8 $(M+H)^+$.

[00980] 3-(4-(1'-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio MO)



[00981] A una solución de 3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piperidin-2,6-diona (180 mg, 445 μmol, TFA, Intermedio MN) en DMSO (1 mL) y THF (1 mL) se añadió, AcOH (53.4 mg, 890 μmol, 50.9 μl), 1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-ona (109.3 mg, 445 μmol, Intermedio LB), y AcOK (87.3 mg, 890 μmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (55.9 mg, 890 μmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1, THF/acetato de etilo=1/10) para dar el compuesto del título (110 mg, 38 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 520.1 $(M+H)^+$.

[00982] 2,6-Bis(benciloxi)-5'-fluoro-6'-(piperidin-4-il)-3,3'-bipiridina (Intermedio MP)



MP

[00983] Paso 1 - Terc-butilo 4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato

[00984] Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-fluoro-piridina (9 g, 40 mmol, CAS#514797-97-8), terc-butilo 4-bromopiperidin-1-carboxilato (11.3 g, 42.7 mmol), bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridil]fenil]iridio(1+);4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;hexafluorofosfato (479 mg, 427 μmol), 4-terc-butil-2-(4-terc-butil-2-piridil)piridina;dicloroníquel (255 mg, 641 μmol), bis(trimetilsilil)silil-trimetil-silano (15.9 g, 64.1 mmol, 19.7 mL), y carbonato de sodio (9 g, 90 mmol) en DME (45 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar un residuo que dio el compuesto del título (3 g, 19 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 259.1 $(M-55)^+$.

[00985] Paso 2 - Terc-butilo 4-(2',6'-bis(benciloxi)-5-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)piperidin-1-carboxilato

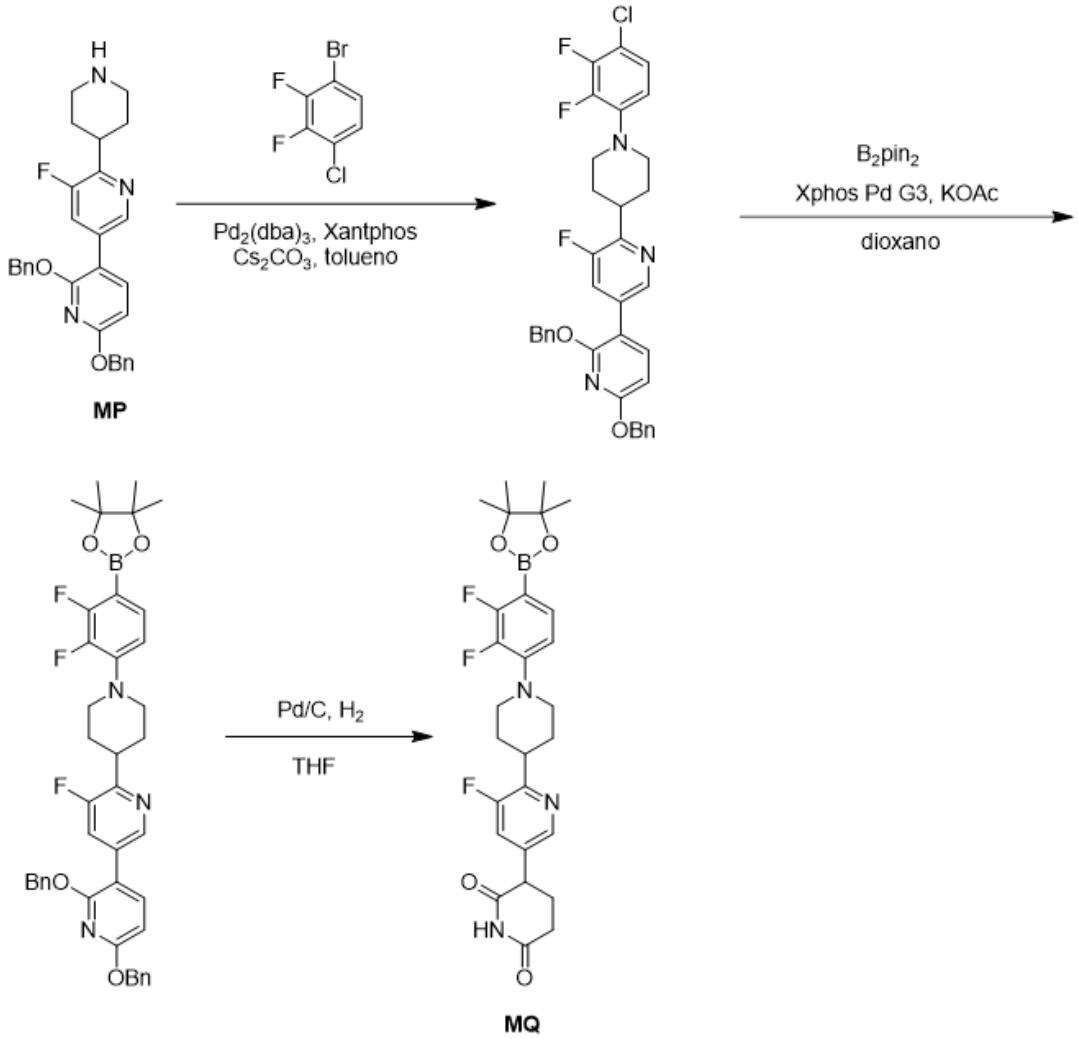
[00986] A una solución de terc-butilo 4-(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)piperidin-1-carboxilato (2.7 g, 8.5 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (10 mL) se le añadió ácido (2,6-dibenciloxi-3-piridil)borónico (2.8 g, 8.5 mmol, CAS# 2096339-92-1), XPhos Pd G3 (726 mg, 857 μmol) y CsF (3.9 g, 25.7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL)

y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar un residuo que dio el compuesto del título (2 g, 39 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 570.1 $(M+H)^+$.

[00987] Paso 3 - 2,6-Bis(benciloxi)-5'-fluoro-6'-(piperidin-4-il)-3,3'-bipiridina

[00988] A una solución de terc-butilo 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato (2 g, 4 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 1.76 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la DCM. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición HCl) para dar el compuesto del título (1.7 g, 96 % de rendimiento, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 470.1$(M+H)^+$.

[00989] 3-(6-(1-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio MQ)



MP

MQ

[00990] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[00991] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[5-fluoro-6-(4-piperidil)-3-piridil]piridina (1.6 g, 3.1 mmol, HCl, Intermedio MP) en tolueno (18 mL) se le añadió 1-bromo-4-cloro-2,3-difluoro-benceno (1 g, 4.4 mmol, CAS# 1000574-47-9), Cs_2CO_3 (4.12 g, 12.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (289 mg, 316 μmol) y XantPhos (365 mg, 632 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (1.3 g, 67 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 616.5 $(M+H)^+$.

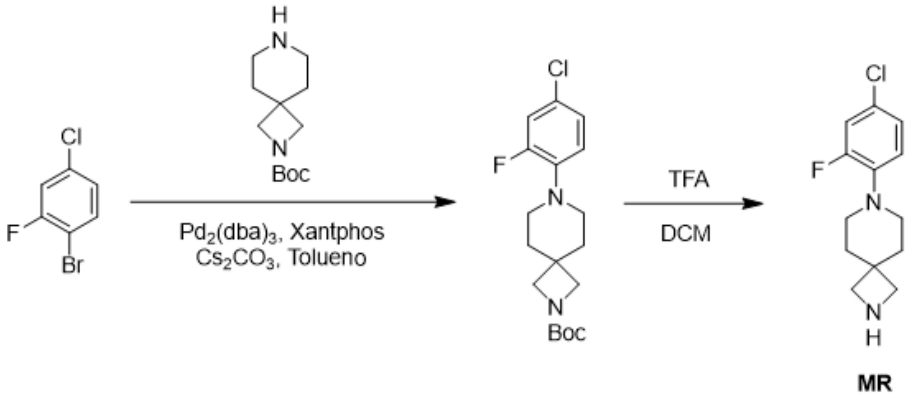
[00992] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[00993] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[6-[1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-4-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]piridina (1.15 g, 1.8 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.8 g, 15 mmol), XPhos Pd G_3 (158 mg, 186.6 µmol) y AcOK (549 mg, 5.6 mmol). Después, la mezcla se agitó a 90 °C durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 40/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) m/z 708.3 $(M+H)^+$.

[00994] Paso 3 - 3-(6-[1-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il]-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona

[00995] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[6-[1-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]piridina (500 mg, 707 µmol) en THF (10 mL) se añadió Pd/C (751 mg, 706 µmol, 70,6 µl, 10 % en peso). A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas bajo H_2 (40 psi). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto del título (330 mg, 37 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 530.3 $(M+H)^+$.

[00996] 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (Intermedio MR)



MR

[00997] Paso 1 - Terc-butilo 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato

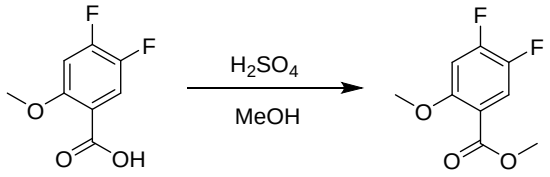
[00998] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-benceno (2.78 g, 13.3 mmol, CAS# 1996-29-8), terc-butilo 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (3 g, 13.3 mmol, CAS#236406-55-6), Cs_2CO_3 (10.8 g, 33.1 mmol), Xantphos (1.15 g, 1.99 mmol) y $Pd_2(dba)_3$(850 mg, 928 µmol) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en una

atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título (3.81 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 355.1 $(M+H)^+$.

[00999] Paso 2 - 7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

[001000] A una solución de terc-butilo 7-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (2 g, 6 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (7.68 g, 67.31 mmol, 5 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (755 mg, 52 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 255.1 $(M+H)^+$.

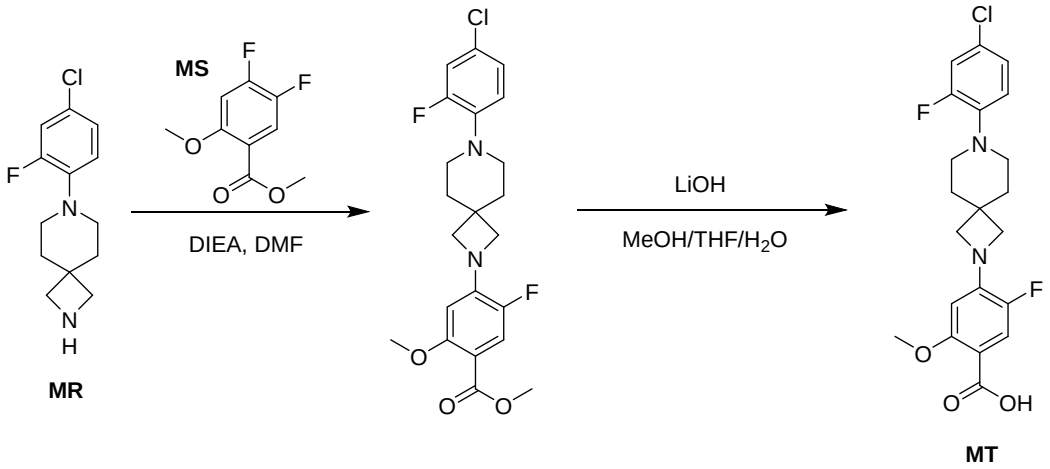
[001001] 4,5-difluoro-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio MS)



MS

[001002] A una solución de ácido 4,5-difluoro-2-metoxi-benzoico (400 mg, 2.13 mmol, CAS#425702-18-7) en MeOH (6 mL) se añadió H_2SO_4 (368 mg, 3.75 mmol, 0.2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (390 mg, 91 % de rendimiento) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.79 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 7.34 (dd, *J*=12.8, 6.4 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=10.4, 9.6 Hz, 1 H).

[001003] Ácido 4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico (Intermedio MT)



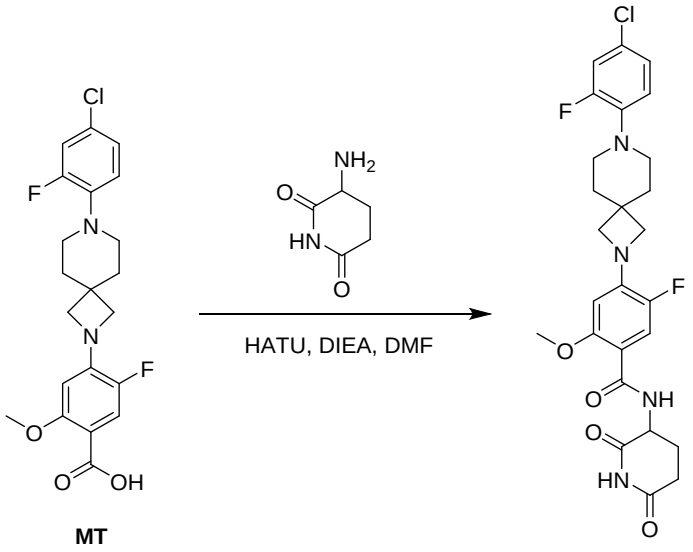
[001004] Paso 1 - 4-[7-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-5-fluoro-2-metoxi-benzoato de metilo

[001005] Una mezcla de 4,5-difluoro-2-metoxi-benzoato de metilo (300 mg, 1.48 mmol, Intermedio MS), 7-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (378 mg, 1.48 mmol, intermedio MR) y DIEA (1.92 g, 14.8 mmol, 2.58 mL) en DMF (6 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 hora en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (220 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 437.1 $(M+H)^+$.

[001006] Paso 2 - Ácido 4-(7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico

[001007] A una solución de metil 4-[7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-5-fluoro-2-metoxibenzoato (220 mg, 503 μmol) en MeOH (2 mL), THF (4 mL) y H_2O (2 mL) se le añadió $LiOH·H_2O$ (106 mg, 2.52 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. Al completar, se añadió TFA a la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH de 4, luego se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano (5×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto titular (210 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 423.1 $(M+H)^+$.

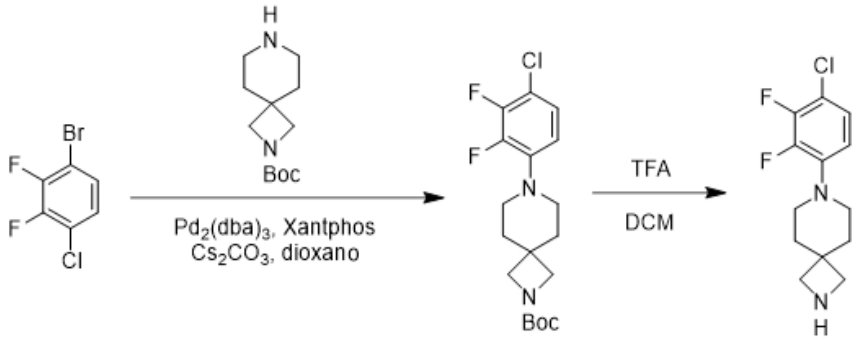
[001008] 4-(7-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Intermedio MU)



MT **MU**

[001009] A una solución de ácido 4-[7-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]-5-fluoro-2-metoxibenzoico (190 mg, 449 µmol, Intermedio MT) en DMF (2 mL) se le añadió HATU (205 mg, 539 µmol), DIEA (290 mg, 2.25 mmol, 391 µl) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (57.6 mg, 449 µmol, CAS# 2353-44-8). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a THF) para dar el compuesto titular (184 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 533.2 $(M+H)^+$.

[001010] 7-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (Intermedio MV)



MV

[001011] Paso 1 - Terc-butilo 7-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato

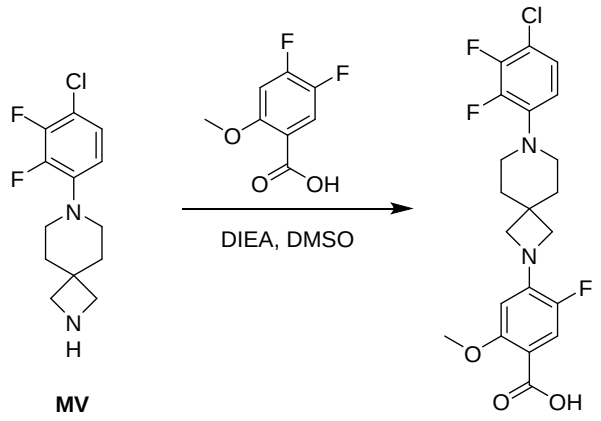
[001012] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,3-difluorobenceno (2.7 g, 12 mmol, CAS# 1000574-47-9), terc-butilo 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato (2.69 g, 11.9 mmol, CAS# 236406-55-6), Xantphos (687 mg, 1.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.09 g, 1.2 mmol) y Cs_2CO_3 (11.6 g, 35.6 mmol) en dioxano (40 mL) se

desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 ~ 9/1) para dar el compuesto del título (4 g, 73 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 373.0 $(M+H)^+$.

[001013] Paso 2 - 7-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano

[001014] A una solución de terc-butil 7-(4-chloro-2,3-difluorofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (4 g, 7 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar el compuesto deseado (1.5 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 272.8 $(M+H)^+$.

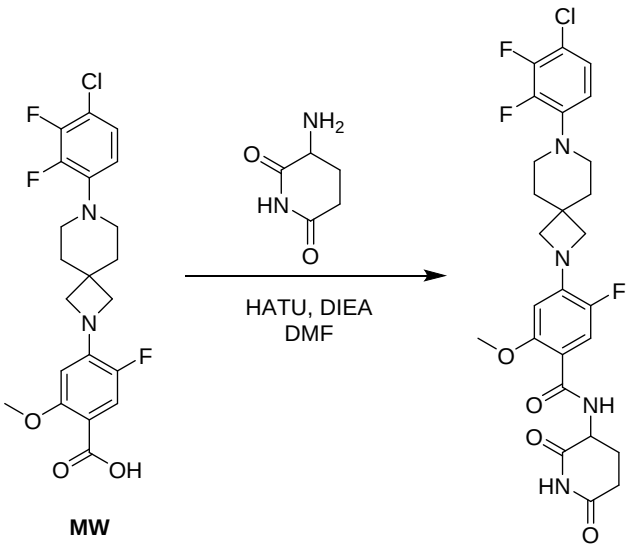
[001015] 4-(7-(4-Cloro-2,3-difluorofenilo)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-5-fluoro-2-metoxibenzoico (Intermedio MW)



MV **MW**

[001016] A una solución de ácido 4,5-difluoro-2-metoxibenzoico (369 mg, 1.96 mmol, CAS# 425702-18-7) y 7-(4-cloro-2,3-difluorofenilo)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (535 mg, 1.96 mmol, Intermedio MV) en DMSO (20 mL) se añadió DIEA (2.54 g, 19.63 mmol). Luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones FA) para dar el compuesto deseado (206 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 441.0 $(M+H)^+$.

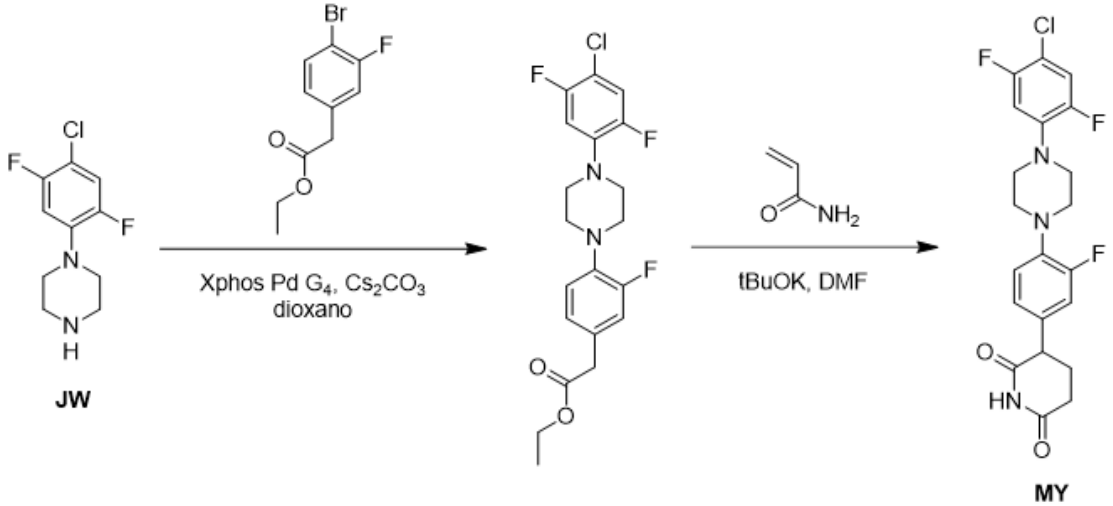
[001017] 4-(7-(4-cloro-2,3-difluorofenilo)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-2-metoxibenzamida (Intermedio MX)



MW **MX**

[001018] A una solución de 4-[7-(4-cloro-2,3-difluorofenilo)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-il]-5-fluoro-2-metoxibenzóico (196 mg, 444 µmol, Intermedio MW), 3-aminopiperidina-2,6-diona (57.0 mg, 444 µmol, CAS# 2353-44-8) en DMF (4 mL) se añadió HATU (253 mg, 667 µmol) y DIEA (172 mg, 1.33 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se diluyó con H_2O (20 mL), se extrajo con DCM (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condiciones FA) para dar el compuesto deseado (80 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 551.0 $(M+H)^+$.

[001019] 3-(4-(4-(4-Cloro-2,5-difluorofenilo)piperazin-1-il)-3-fluorofenilo)piperidina-2,6-diona (Intermedio MY)



JW **MY**

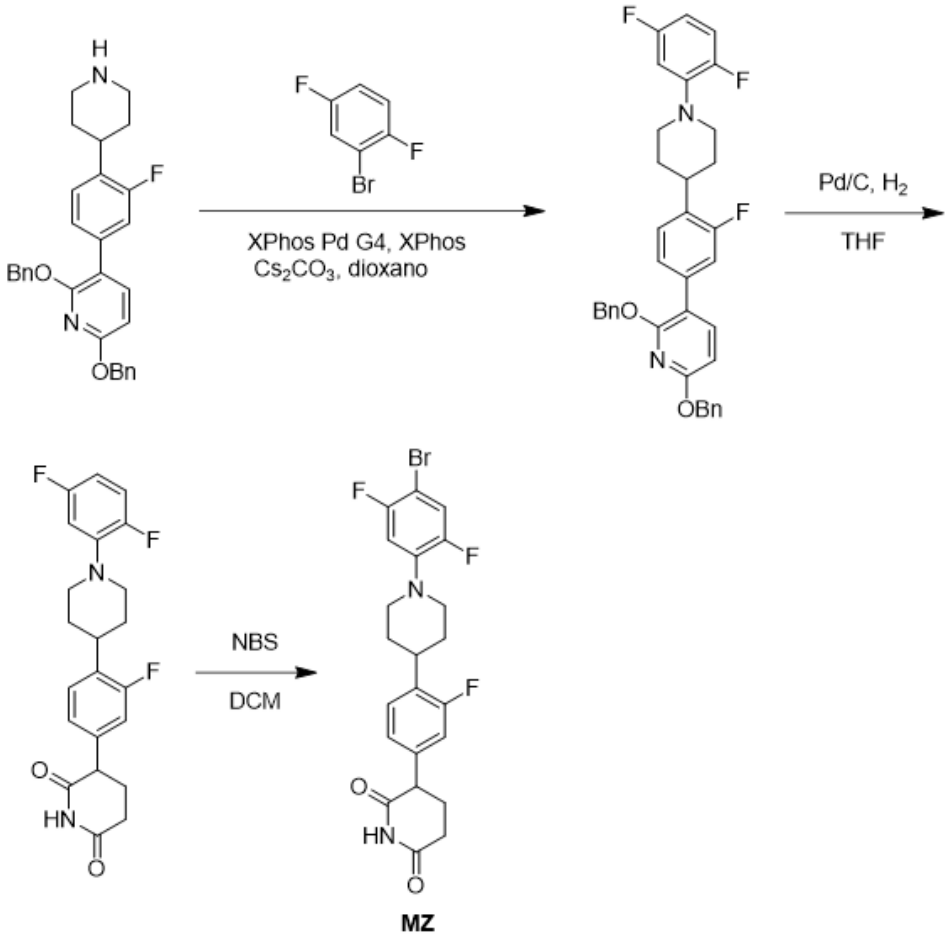
[001020] Paso 1 - Etil 2-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenilo)piperazin-1-il)-3-fluorofenilo)acetato

[001021] A una solución de etil 2-(4-bromo-3-fluorofenilo)acetato (1.36 g, 5.20 mmol, CAS#1296223-82-9) y 1-(4-cloro-2,5-difluorofenilo)piperazina (1.4 g, 5.2 mmol, HCl, Intermedio JW) en dioxano (20 mL) se le añadió Xphos Pd G4 (447 mg, 520 μmol),Cs_2CO_3 (8.47 g, 26.0 mmol) y tamices moleculares de 4Å (5.20 mmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=8/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (1 g, 22 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 413.0 $(M+H)^+$.

[001022] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-Cloro-2,5-difluorofenilo)piperazina-1-il)-3-fluorofenilo)piperidina-2,6-diona

[001023] A una solución de acrilamida (258 mg, 3.63 mmol, 250 mL, CAS# 9003-05-8) y 2-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenilo)piperazina-1-il)-3-fluorofenilo)acetato de etilo (1 g, 2 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió t-BuOK (1 M, 2.66 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió con HCl 1N (50 mL), luego la mezcla se filtró y el residuo filtrado se secó *in vacuo* para dar el compuesto deseado (1 g, HCl) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 438.1 $(M+H)^+$.

[001024] 3-(4-(1-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio MZ)



[001025] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piridina

[001026] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)piridina (1 g, 2 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio KT), 2-bromo-1,4-difluoro-benceno (453 mg, 2.35 mmol, CAS# 399-94-0) en dioxano (10 mL) se le añadió XPhos (102 mg, 213 μmol), Xphos Pd G4 (184 mg, 213 μmol) y Cs_2CO_3 (2.09 g, 6.40 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación a 80 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Éster etílico = 19/1) para dar el compuesto titular (860 mg, 69 % rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 581.2 $(M+H)^+$.

[001027] Paso 2 - 3-(4-(1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

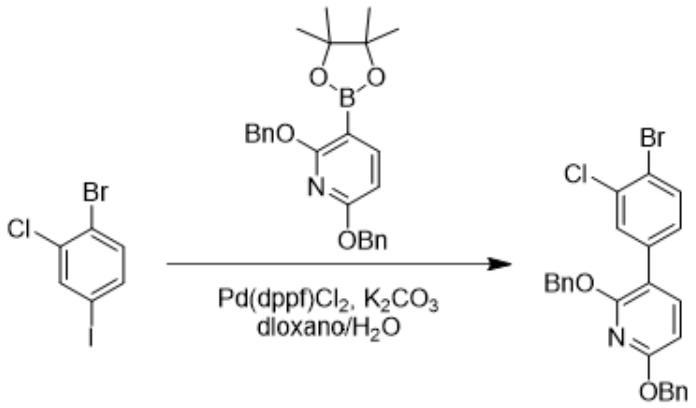
[001028] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piridina (860 mg, 1.48 mmol), Pd/C (6.98 g, 6.56 mmol, 10 % en peso) en THF (2 mL) fue

desgasificada y purgada con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas en atmósfera de H_2. Al completar la reacción, se filtró muy cuidadosamente; el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto deseado (500 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 403.1 $(M+H)^+$.

[001029] Paso 3 - 3-(4-(1-(4-Bromo-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001030] A una solución de 3-(4-(1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (200 mg, 413 μmol) en DCM (2 mL) se le añadió NBS (73.4 mg, 413 μmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al completar la reacción, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (70 mg, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 482.0 $(M+H)^+$.

[001031] 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-clorofenil)piridina (Intermedio NA)

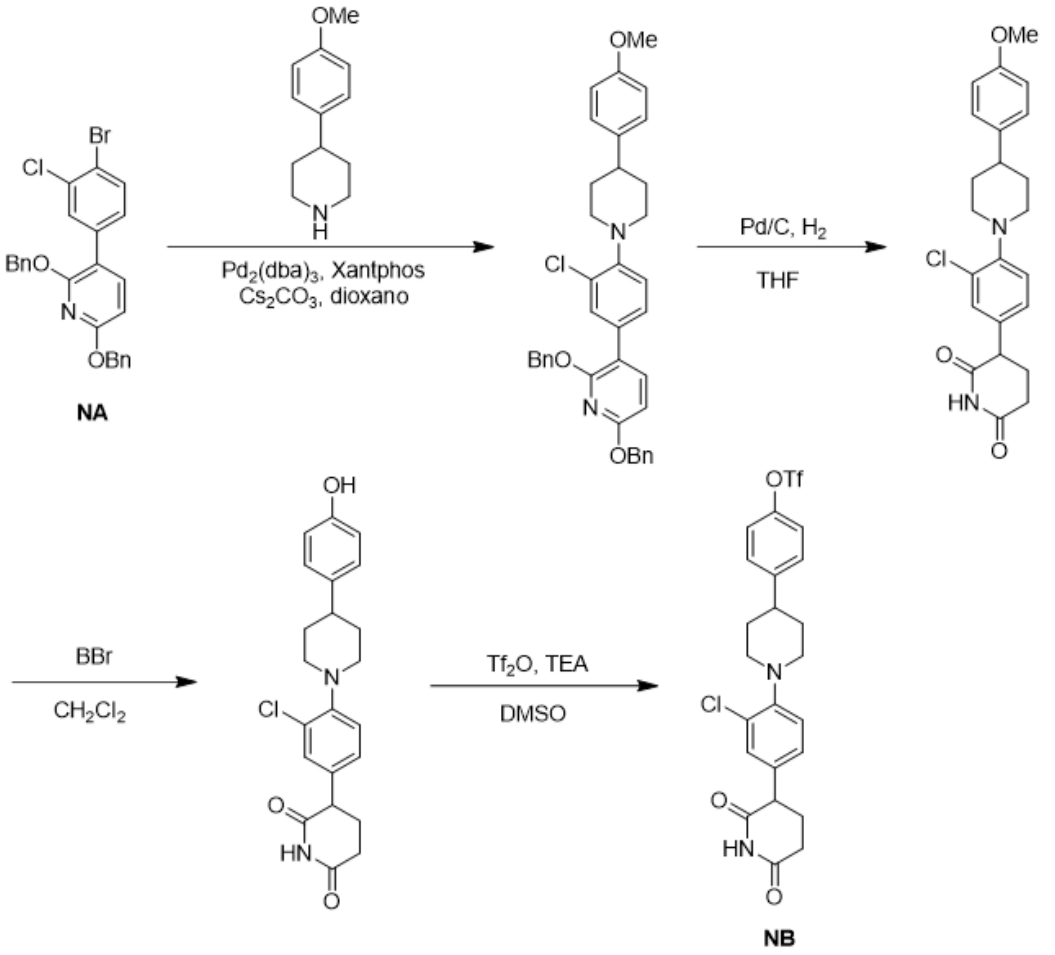


NA

[001032] A una solución de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-benceno (2 g, 6 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (10 mL) se añadió 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.63 g, 6.3 mmol, sintetizado a través del Paso 1 del Intermedio AT), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (514.6 mg, 630.2 μmol) y K_2CO_3 (2.61 g, 18.9 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 60 ℃ durante 0.5 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=40/1 a 10/1) para dar un residuo que dio el compuesto del título (2.4 g, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 482.0 $(M+H)^+$.

[001033] 4-(1-(2-Cloro-4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)fenil

trifluorometanosulfonato (Intermedio NB)



[001034] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-cloro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

[001035] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)piridina (1.4 g, 2.9 mmol, Intermedio NA) en tolueno (14 mL) se le añadió 4-(4-metoxifenil)piperidina (928.3 mg, 4 mmol, HCl, CAS# 6748-48-7), Xantphos (336.9 mg, 582.3 μmol), Cs_2CO_3 (3.80 g, 11.6 mmol) y Pd2(dba)$_3$ (266.6 mg, 291.1 μmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1) para dar el compuesto deseado (770 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 591.2(M+H)$^+$.

[001036] Paso 2 - 3-(3-Cloro-4-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001037] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[3-cloro-4-[4-(4-metoxifenil)-1-

piperidil]fenil]piridina (770 mg, 1.3 mmol) en THF (10 mL) se le añadió Pd/C (770 mg, 723 μmol, 10% en peso). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas bajo una presión de 45 psi de H_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado (500 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 413.1 $(M+H)^+$.

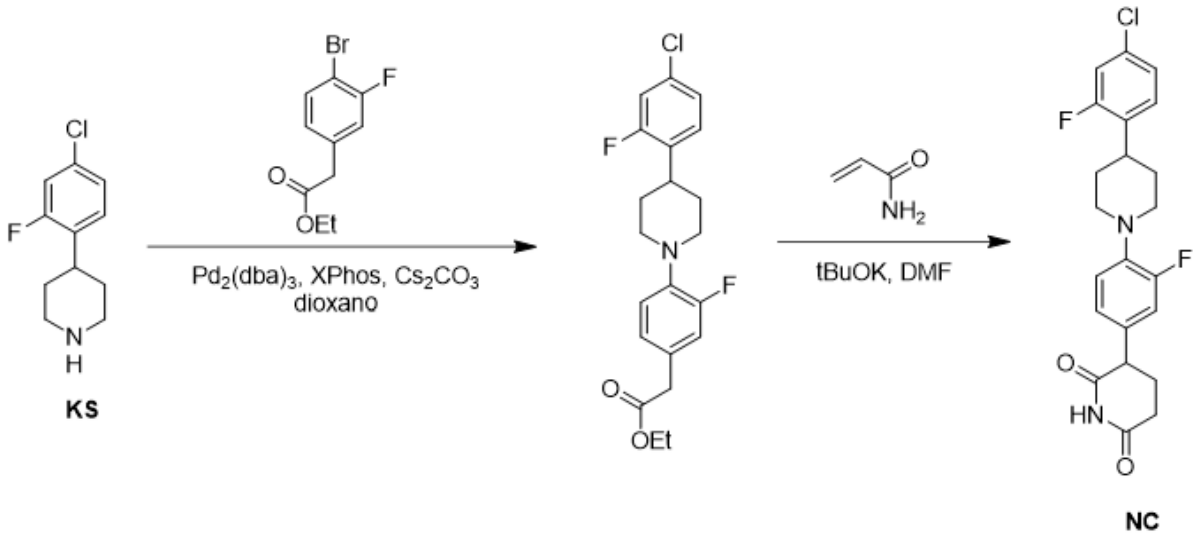
[001038] Paso 3 - 3-(3-Cloro-4-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001039] A una solución de 3-[3-cloro-4-[4-(4-metoxifenil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (450 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió BBr_3 (2 M, 5.45 mL). La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora, luego se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se extrajo con EA (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolvente (50 mL × 2), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (450 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 399.0 $(M+H)^+$.

[001040] Paso 4 - 4-(1-(2-Cloro-4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperidin-4-il)fenil trifluorometanosulfonato

[001041] A una solución de 3-[3-cloro-4-[4-(4-hidroxifenil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (400 mg, 1.00 mmol) en DMSO (4 mL) se le añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (716.50 mg, 2.01 mmol) y Et_3N (304.4 mg, 3 mmol, 418.7 μl). A continuación, la mezcla se agitó a 60 ℃ durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (235 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) m/z 531.1 $(M+H)^+$.

[001042] 3-(4-(4-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio NC)



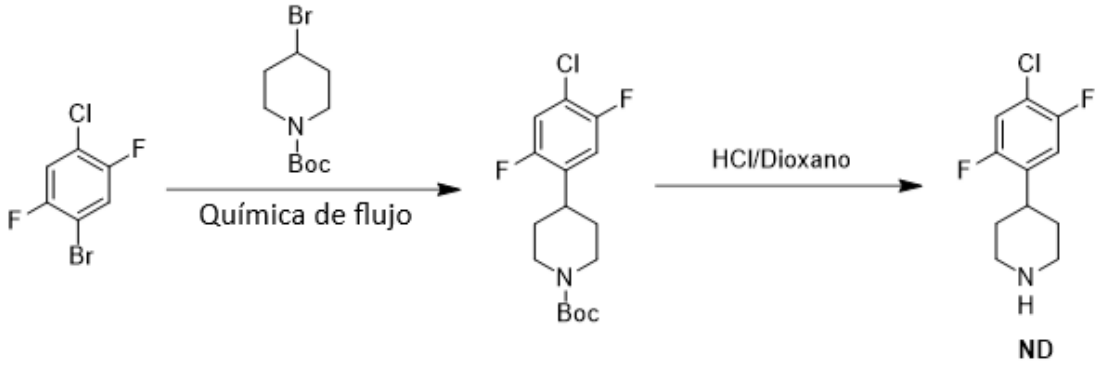
[001043] Paso 1 - 2-(4-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo

[001044] Una mezcla de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (500 mg, 2.34 mmol, Intermedio KS), 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etil (916 mg, 3.51 mmol, CAS# 1296223-82-9), Cs_2CO_3 (2.29 g, 7.02 mmol), XPhos (112 mg, 234 μmol) y $Pd_2(dba)_3$ (107 mg, 117 μmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (740 mg, 51 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 394.1 $(M+H)^+$.

[001045] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001046] A una solución de 2-[4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-piperidil]-3-fluorofenil]acetato de etilo (640 mg, 1.62 mmol) y prop-2-enamida (139 mg, 1.95 mmol, CAS# 9003-05-8) en DMF (10 mL), se añadió tBuOK (1 M, 1.95 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de HCl 1 M (20 mL), y luego se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (610 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 419.1 $(M+H)^+$.

[001047] 4-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)piperidina (Intermedio ND)



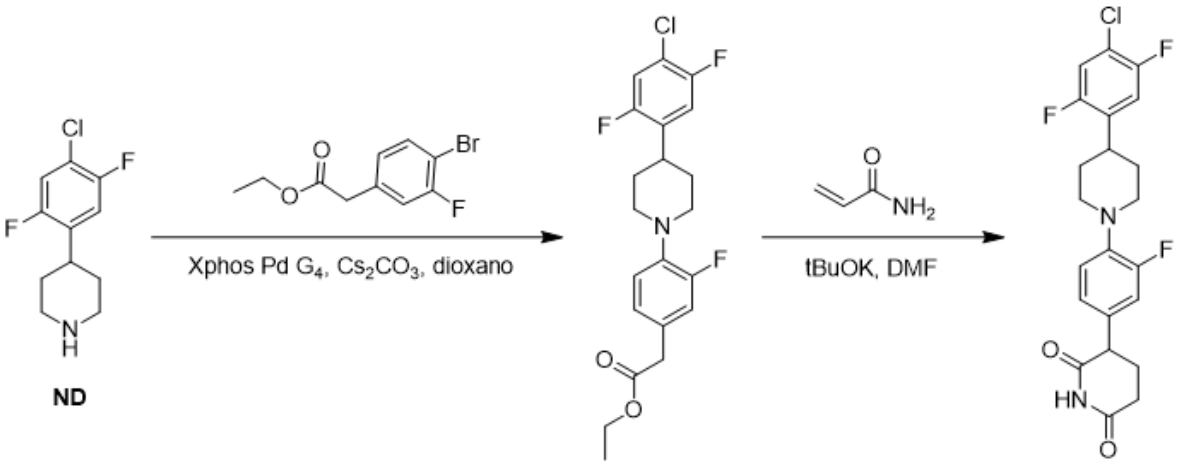
[001048] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-1-carboxilato

[001049] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,5-difluorobenceno (3 g, 13 mmol, CAS# 172921-33-4), terc-butilo 4-bromopiperidina-1-carboxilato (4.53 g, 17.1 mmol), TTMSS (3.94 g, 15.8 mmol, 4.88 mL), 2,6-dimetilpiridina (2.83 g, 26.3 mmol, 3.07 mL) y dicloroníquel 4-terc-butilo-2-(4-terc-butilo-2-piridil)piridina (52.5 mg, 131 μmol) en DME (250 mL) se desgasificó y purgada con N_2 tres veces. Luego, la mezcla se agitó a 40 °C durante 40 minutos en atmósfera de N_2 (química en flujo). Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto deseado (3 g, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.1 $(M-55)^+$.

[001050] Paso 2 - 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidina

[001051] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxilato (3 g, 9 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 2 mL). La mezcla se mantuvo en agitación a 25 °C durante 5 horas. Al finalizar, la reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto deseado (2 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 233.6 $(M+H)^+$.

[001052] 3-(4-(4-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio NE)



[001053] Paso 1 - 2-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo

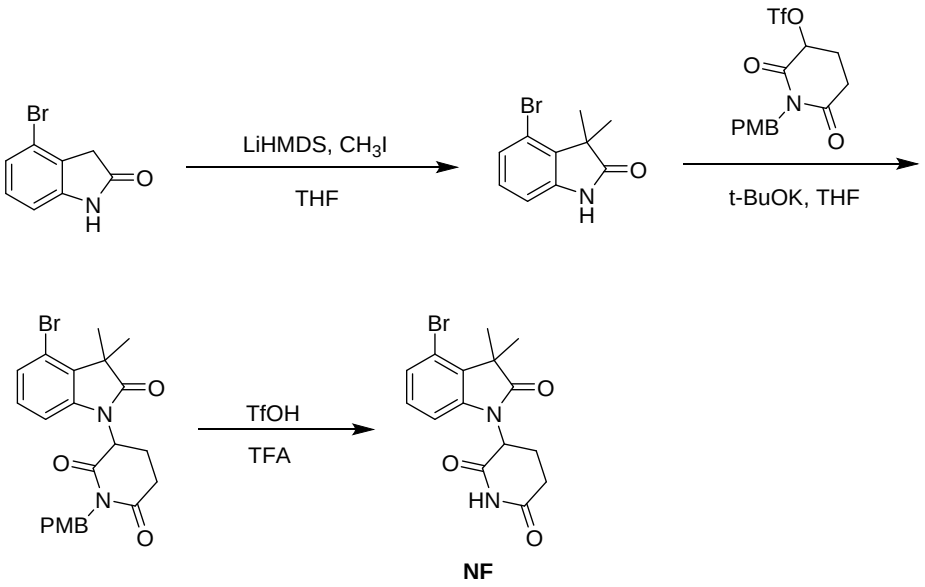
[001054] A una solución de 4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidina (500 mg, 2.16 mmol, intermedio ND) y 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo (845 mg, 3.24 mmol, CAS # 1296223-82-9) en dioxano (5 mL) se añadió Xphos Pd G4 (186 mg, 216 µmol) y Cs2CO3 (2.11 g, 6.47 mmol) a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 100ºC durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 412.1 $(M+1)^+$.

[001055] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidin-2,6-diona

[001056] A una solución de 2-(4-(4-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo (300 mg, 728 µmol) y acrilamida (104 mg, 1.46 mmol, 100 mL, CAS# 79-06-1) en DMF (5 mL) se le añadió tBuOK (1 M, 801 µl) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Al finalizar, a la mezcla de reacción se le añadió HCl (1 N) hasta pH = 3, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (ESI^+) *m/z* 436.9 $(M+H)^+$.

[001057] 3-(4-Bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-2,6-diona (Intermedio NF)



[001058] Paso 1 - 4-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona

[001059] A una solución de 4-bromoindolin-2-ona (3 g, 14 mmol, CAS# 99365-48-7) en THF (50 mL) se le añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 56.6 mL) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego se añadió gota a gota CH_3I (5.02 g, 35.4 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 3 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (3,2 g, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 239.8 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.59 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 1.36 (s, 6H).

[001060] Paso 2 - 3-(4-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona

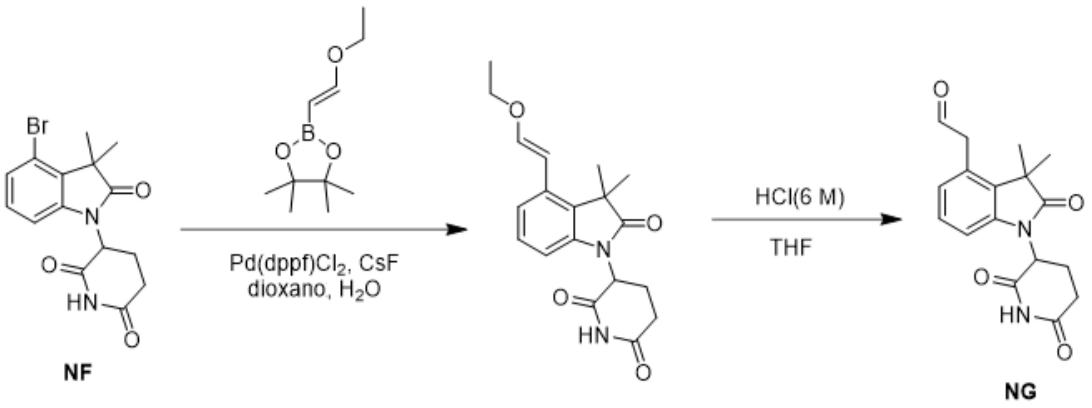
[001061] A una solución de 4-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (1 g, 4.16 mmol) en THF (15 mL) se le añadió t-BuOK (561 mg, 5.0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-ilo (1.91 g, 5.0 mmol, CAS# 2304754-47-8) en THF se añadió (5 mL) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 to 3/1) para proporcionar el compuesto del título (1.6 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI+) m/z 471.0 $(M+H)^+$.

[001062] Paso 3 - 3-(4-Bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-2,6-diona

[001063] A una solución de 3-(4-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona (800 mg, 1.70 mmol) en TFA (6 mL) se añadió TfOH (2 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 1/0) para dar el compuesto del título (470 mg, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 350.9 $(M+H)^+$.

[001064] 2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-4-il)acetaldehído (Intermedio NG)



[001065] Paso 1 - (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidina-2,6-diona

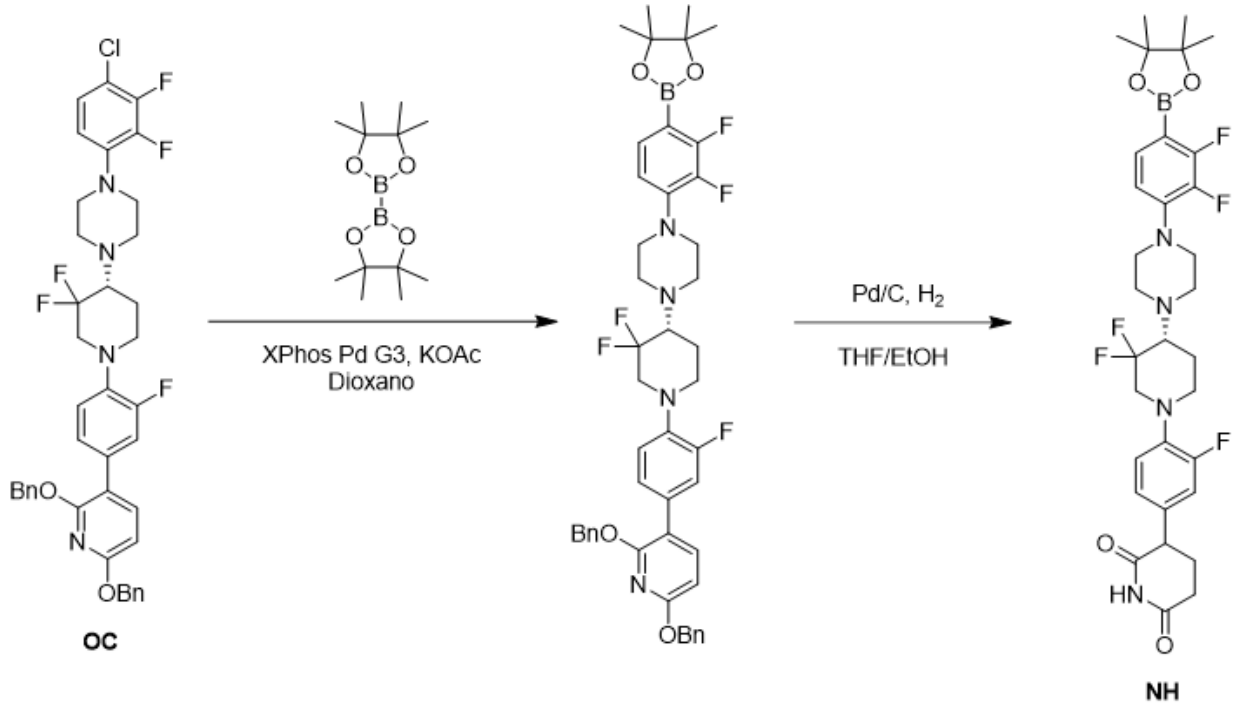
[001066] Una mezcla de 3-(4-bromo-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidina-2,6-diona (470 mg, 1.34 mmol, Intermedio NF), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (265 mg, 1.34 mmol, CAS# 1201905-21-4), $Pd(dppf)Cl_2$ (109 mg, 134 μmol) y CsF (609 mg, 4.01 mmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (1.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 1/0) para dar el compuesto del título (350 mg, 71 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 343.0 $(M+H)^+$.

[001067] Paso 2 - 2-(1-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-4-il)acetaldehído

[001068] A una solución de (E)-3-(4-(2-etoxivinil)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 876 μmol) en THF (5 mL) se añadió HCl (6 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante

2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (200 mg, 72 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 314.9 $(M+H)^+$.

[001069] 3-[4-[(4R)-4-[4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidin-2,6-diona (Intermedio NH)



[001070] Paso 1 ((R)-1-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina

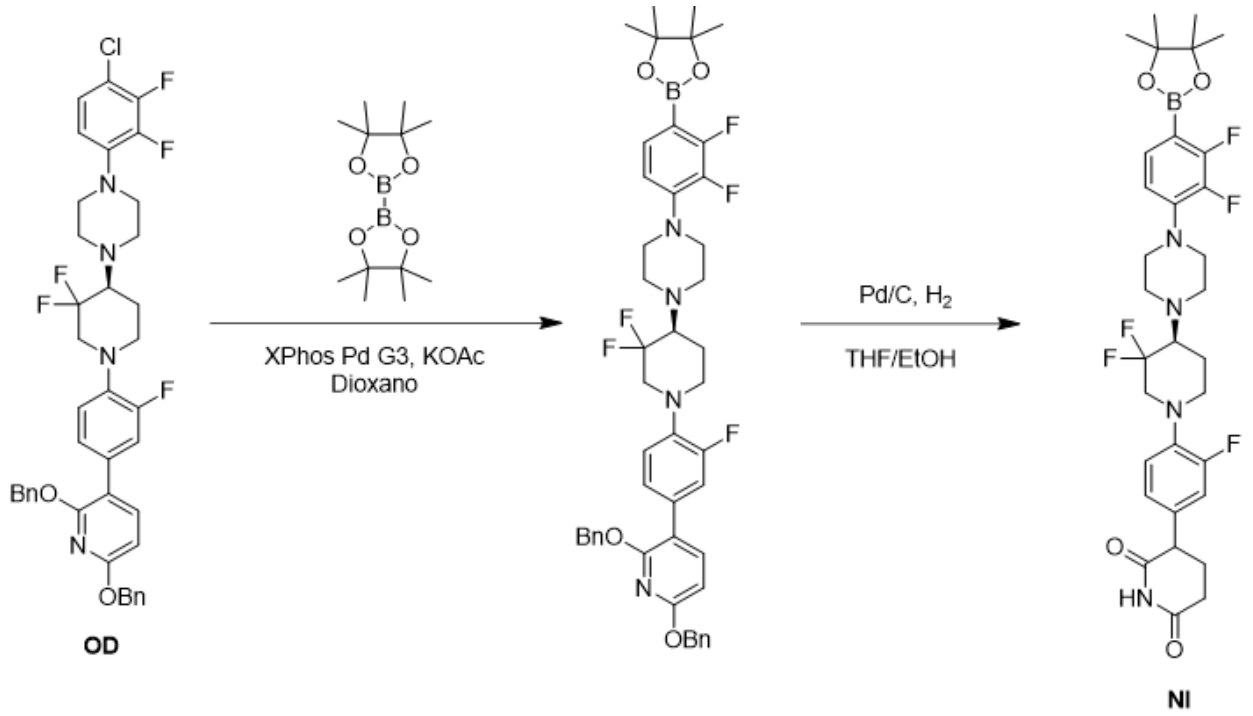
[001071] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-4-[(4R)-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]piperazina (400 mg, 544 μmol, Intermedio OC), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (276 mg, 1.09 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (69.0 mg, 81.6 μmol) y KOAc (160 mg, 1.63 mmol)en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (0.4 g, 70 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI+) m/z 827.3 $(M+H)^+$.

[001072] Paso 2 - 3-(4-((R)-4-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001073] A una solución de 1-[(4R)-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]-4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (200 mg, 241

μmol) en THF (3 mL) y EtOH (3 mL) se añadió Pd/C en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (20 Psi) a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (0.16 g) en forma de sólido gris. LC-MS (ESI+) m/z 649.0 $(M+H)^+$.

[001074] 3-[4-[(4S)-4-[4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidin-2,6-diona (Intermedio NI)



[001075] Paso 1 - (S)-1-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina

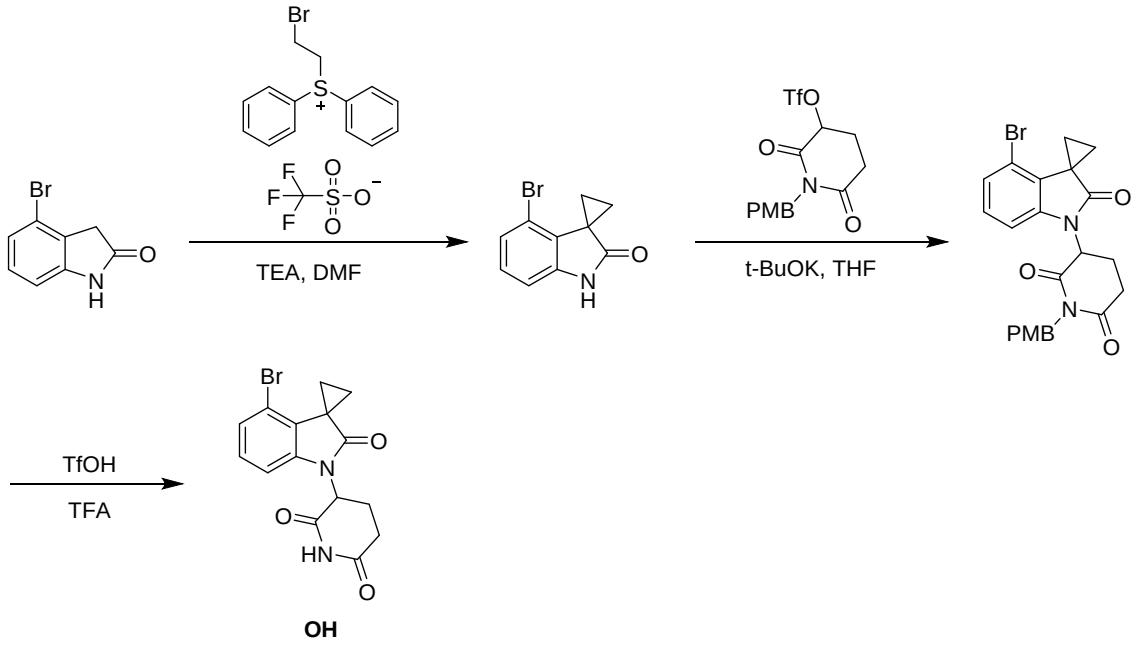
[001076] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-4-[(4S)-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]piperazina (450 mg, 612 μmol, Intermedio OK), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (310 mg, 1.22 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G3 (77.7 mg, 91.8 μmol), y KOAc (180 mg, 1.84 mmol) en dioxano (6 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (420 mg, 57 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI+) m/z 827.2 $(M+H)^+$.

[001077] Paso 2 - 3-(4-((S)-4-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenil)piperazin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001078] A una solución de 1-[(4S)-1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,3-difluoro-4-piperidil]-4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (254 mg, 308 μmol) en THF (3 mL), se añadió EtOH (3 mL) Pd/C en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (20 Psi) a 40 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de sólido gris. LC-MS (ESI+) m/z 694.0 $(M+H)^+$.

[001079] 3-(4'-Bromo-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio OH)



[001080] Paso 1 - 4'-Bromospiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona

[001081] Una mezcla de 4-bromoindolin-2-ona (1.5 g, 7.1 mmol， CAS# 99365-48-7), 2-bromoetil(difenil)sulfonio;trifluorometanosulfonato (4.70 g, 10.6 mmol, CAS# 247129-85-7) en DMF (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después se añadió TEA (2.15 g, 21.2 mmol, 2.95 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 × 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=1/1 a 5/0) para dar el compuesto del título (0.9 g, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 237.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s a, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 1.4, 6.9 Hz, 1H), 2.11 (c, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.35 (c, *J* =

4.0 Hz, 2H).

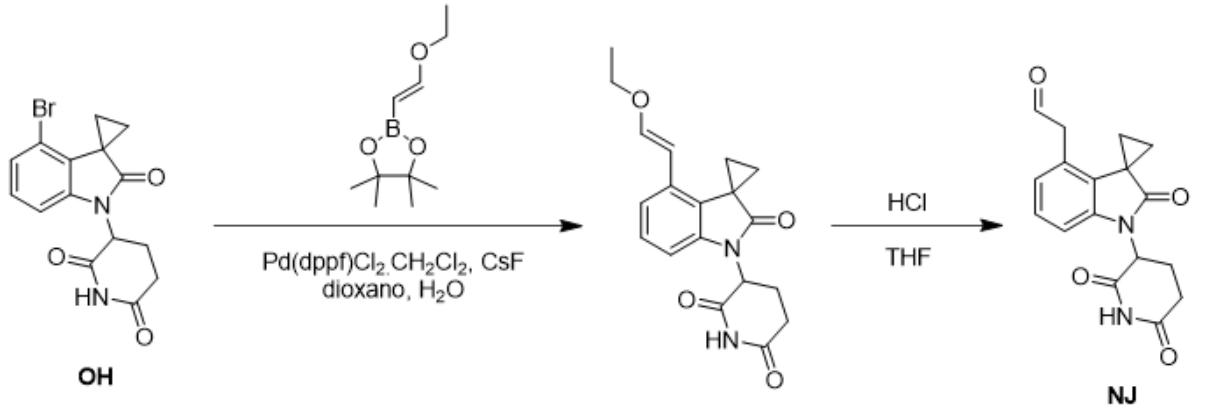
[001082] Paso 2 - 3-(4'-Bromo-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona

[001083] Una mezcla de 4'-bromospiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona (850 mg, 3.57 mmol) en THF (10 mL) se añadió tBuOK (481 mg, 4.28 mmol) a 0 °C se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después de 1 hora, se añadió trifluorometanosulfonato de [1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dioxo-3-piperidilo] (1.63 g, 4.28 mmol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200×2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=1/1 a 4/0) para dar el compuesto del título (1.3 g, 74 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 470.8 $(M+H)^+$.

[001084] Paso 3 - 3-(4'-Bromo-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)piperidina-2,6-diona

[001085] Una mezcla de 3-(4'-bromo-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]piperidina-2,6-diona (600 mg, 1.28 mmol) en TFA (3 mL) y TfOH (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100×2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (350 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 350.9 $(M+H)^+$.

[001086] 2-[1'-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-4'-il]acetaldehído (Intermedio NJ)



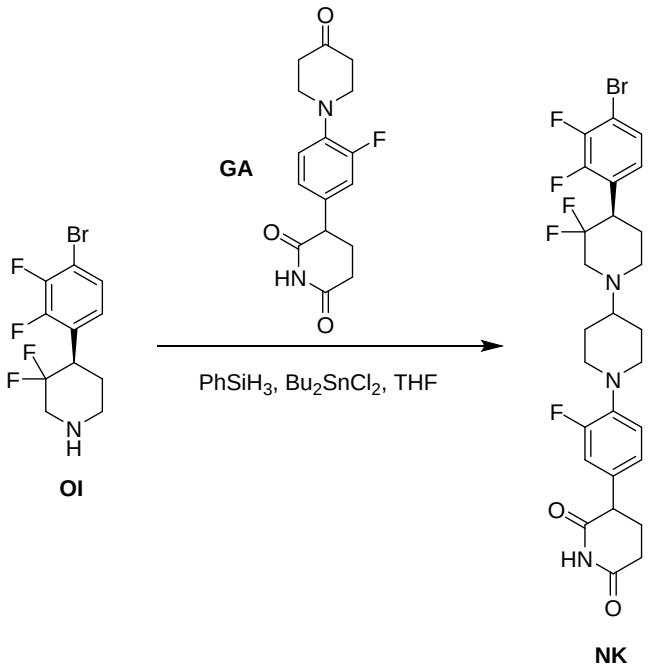
[001087] Paso 1 - 3-[4'-[(E)-2-etoxivinil]-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il]piperidina-2,6-diona

[001088] Una mezcla de 3-(4'-bromo-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)piperidina-2,6-diona (350 mg, 1,00 mmol, Intermedio OH), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (199 mg, 1.00 mmol, CAS# 1201905-61-4), CsF (457 mg, 3.01 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (81.9 mg, 100 μmol) en dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/0 a 1/1) para dar el compuesto del título (290 mg, 81 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 341.0 $(M+H)^+$.

[001089] Paso 2 - 2-[1'-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-4'-il]acetaldehído

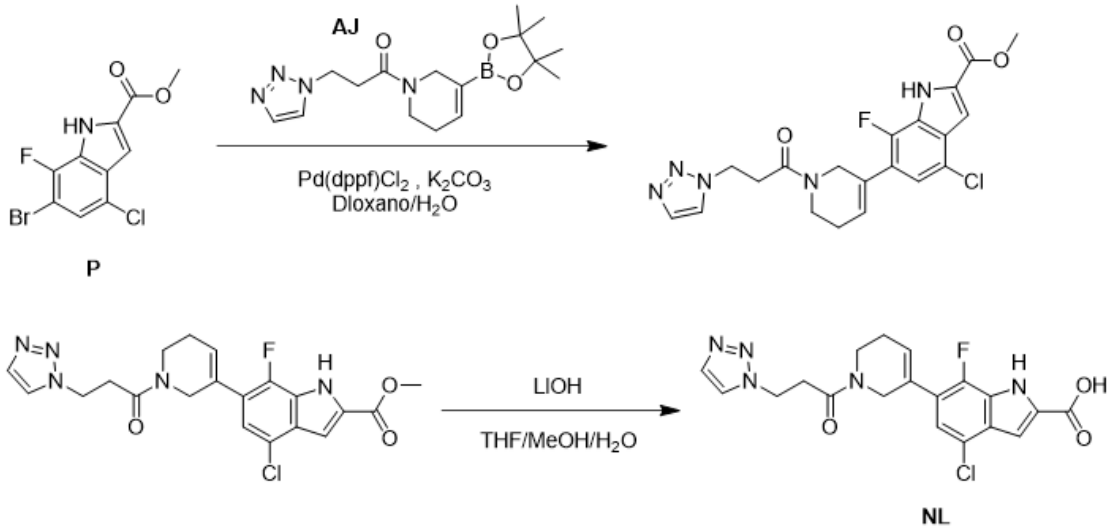
[001090] A una solución de 3-[4'-[(E)-2-etoxivinil]-2'-oxo-espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il]piperidina-2,6-diona (290 mg, 852 μmol) en THF (2 mL) se añadió HCl (6 M, 2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completado, el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición de 0.1% FA) para dar el compuesto del título (40 mg, 15 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 312.9 $(M+H)^+$.

[001091] 3-[4-[4-[(4R)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidin-2,6-diona (Intermedio NK)



[001092] A una solución de (4R)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina (350 mg, 1.12 mmol, intermedio OI) y 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidin-2,6-diona (410 mg, 1,35 mmol, Intermedio GA) en THF (5 mL) se le añadió fenilsilano (364 mg, 3,36 mmol) y dibutil(dicloro)estanano (511 mg, 1.68 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=2/1 a DCM/MeOH=2/1) para dar el compuesto del título (240 mg, 32 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/*z 601.1 $(M+H)^+$.

[001093] Ácido 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Intermedio NL)



[001094] Paso 1 - 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (Intermedio Z)

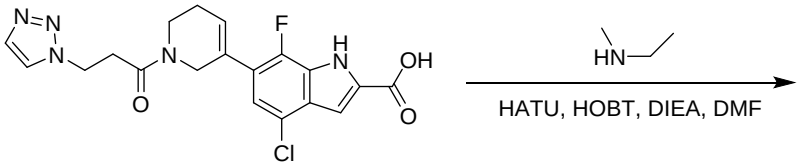
[001095] A una solución de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (700 mg, 2.11 mmol, producto intermedio AJ), 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (710 mg, 2.32 mmol, Producto intermedio P), $Pd(dppf)Cl_2$ (154 mg, 211 μmol), y K_2CO_3 (874 mg, 6.32 mmol) en dioxano (6 ml) y H_2O (1.5 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 0/1,

DCM: MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (400 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 432.1 (M+H)$^+$.

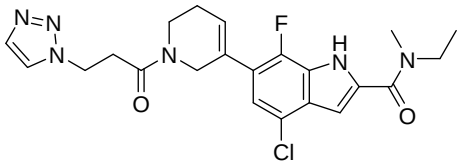
[001096] Paso 2 - Ácido 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico

[001097] A una solución de 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-7-fluoro-1H-indol-2-carboxilato de metilo (4 g, 9 mmol) en THF (20 mL), MeOH (5 mL) y H_2O (5 mL) se añadió LiOH.H_2O (1.17 g, 27.8 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo HCl 6N para ajustar el pH a 4-5, y después la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (3 g, 54 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 418.0 (M+H)$^+$.

[001098] 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-cloro-N-etil-7-fluoro-N-metil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio NM)



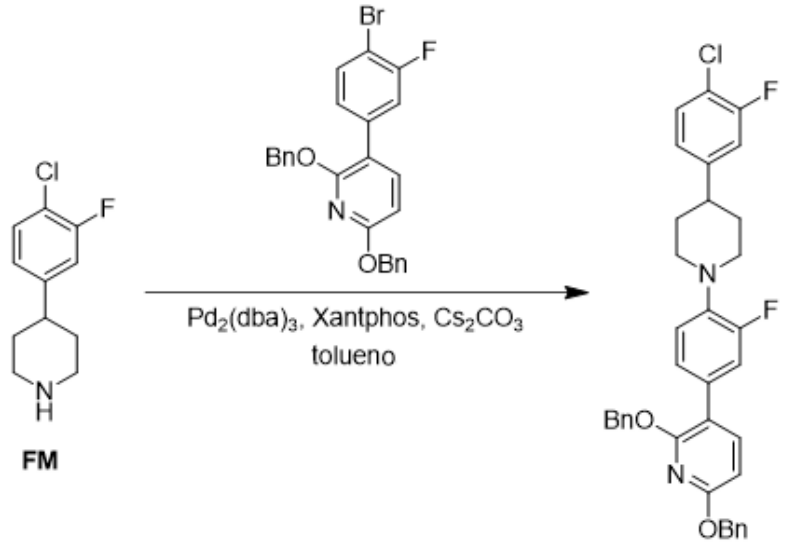
NL



NM

[001099] A una solución de ácido 4-cloro-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxílico (100 mg, 239 μmol, Intermedio NL) en DMF (2 mL) se añadió gota a gota HATU (137 mg, 359 μmol), HOBt (64.68 mg, 479 μmol) y DIEA (155 mg, 1.20 mmol) a 25 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y, a continuación, se añadió N-metiletanamina (17.0 mg, 287 μmol, CAS# 624-78-2) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez completado, el producto bruto se trituró con H_2O (15 mL) a 20 °C durante 30 minutos, después la mezcla se filtró para dar el compuesto (60 mg, 55 % de rendimiento) como sólido verde. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 459.1 (M+H)$^+$.

[001100] 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (Intermedio NN)

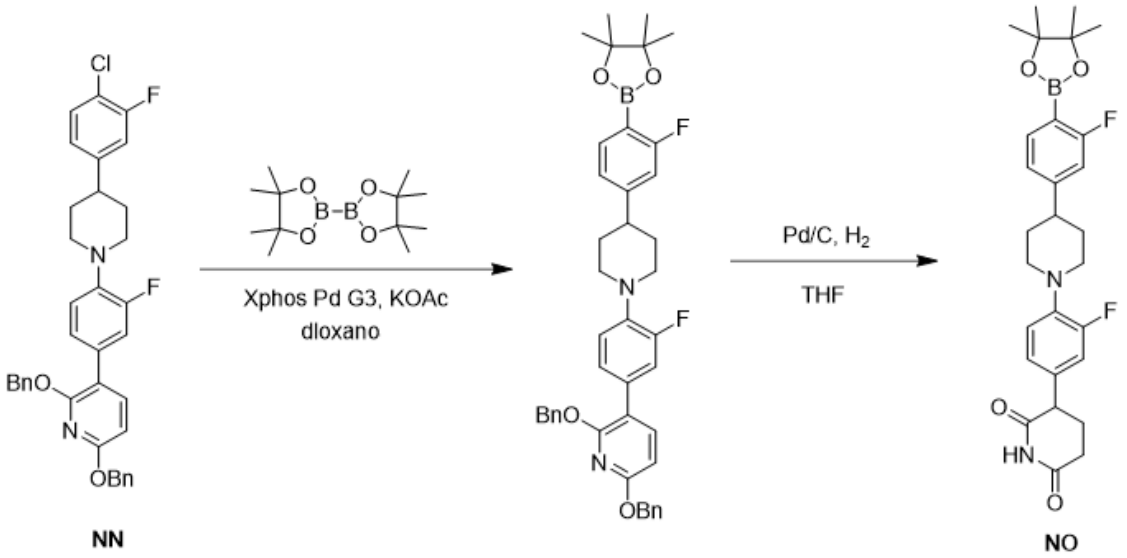


FM

NN

[001101] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (3.5 g, 7.54 mmol, CAS# 2902652-28-0), 4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperidina (1.93 g, 9.05 mmol, Intermedio FM), $Pd_2(dba)_3$ (690.25 mg, 753.78 μmol) , Cs_2CO_3 (7.37 g, 22.6 mmol) y Xantphos (654.23 mg, 1.13 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (2.2 g, 44 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 597.1 $(M+H)^+$.

[001102] 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio NO)



[001103] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piridina

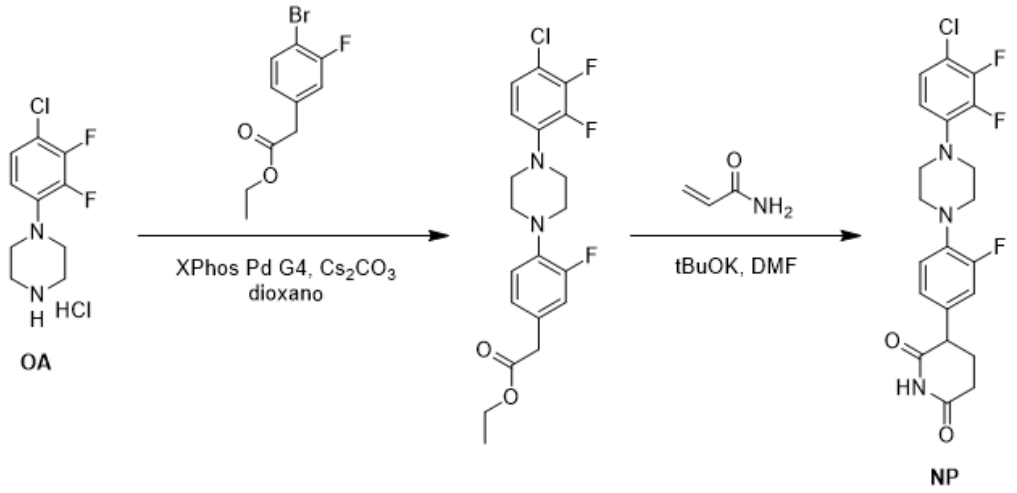
[001104] Se preparó una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piridina (2.1 g, 3.5 mmol, Intermedio NN), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.07 g, 4.22 mmol), XPhos Pd G3 (297.70 mg, 351.70 μmol) y KOAc (1.04 g, 10.6 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1 g, 35 % de rendimiento) como sólido rojo. LC-MS (ESI+) m/z 689.5 (M+H)+; $^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (td, J = 7.0, 16.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 13H), 7.21 - 7.04 (m, 5H), 5.42 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.50 (a dd, J = 3.7, 6.7 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.29 (s, 12H), 1.16 (s a, 4H).

[001105] Paso 2 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001106] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[3-fluoro-4-[4-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]fenil]piridina (1 g, 2 mmol) en THF (50 mL) se añadió Pd/C (10% en peso, 1 g) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (40 Psi o atm.) a 30 °C durante 12 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de

kieselguhr con mucho cuidado, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (500 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 511.2 $(M+H)^+$.

[001107] 3-[4-[4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]piperidin-2,6-diona (Intermedio NP)



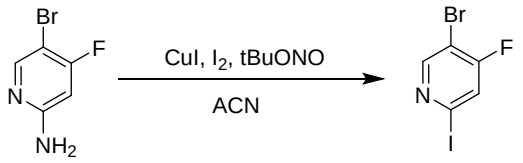
[001108] Paso 1 - Etil 2-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenilo)piperazin-1-il)-3-fluorofenilo)acetato

[001109] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperazina (1.50 g, 6.45 mmol, Intermedio OA), 2-(4-bromo-3-fluoro-fenil)acetato de etilo (1.68 g, 6.45 mmol, CAS# 1296223-82-9), Xphos Pd G4 (1.11 g, 1.29 mmol) y Cs_2CO_3 (6.30 g, 19.3 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (800 mg, 20 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 413.1 $(M+H)^+$.

[001110] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-Cloro-2,3-difluorofenilo)piperazina-1-il)-3-fluorofenilo)piperidina-2,6-diona

[001111] A una solución de 2-[4-[4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]acetato de etilo (800 mg, 1.94 mmol) y prop-2-enamida (152mg, 2.13 mmol, CAS# 9003-05-8) en DMF (6 mL) se añadió tBuOK (1 M, 2.33 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo HCl 1M (20 mL). La mezcla de reacción se filtró para dar una torta filtrante que se secó para dar el compuesto del título (1 g, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 438.1 $(M+H)^+$.

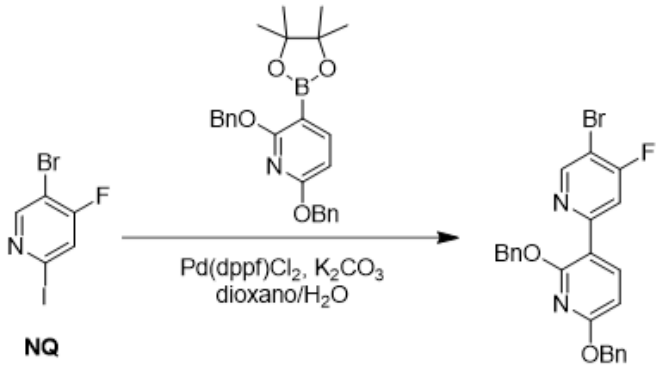
[001112] 5-Bromo-4-fluoro-2-yodopiridina (Intermedio NQ)



NQ

[001113] A una solución de 5-bromo-4-fluoro-piridin-2-amina (7 g, 40 mmol, CAS# 944401-69-8) en CH_3CN (100 mL) se le añadió CuI (10.5 g, 55.0 mmol) e I_2 (18.6 g, 73.3 mmol, 14.8 mL), después se le añadió lentamente nitrito de terc-butilo (4.91 g, 47.6 mmol, 5.67 mL) bajo N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a 0-60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O (10 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL x 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 4/1) para dar el compuesto del título (3.03 g, 27 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 301.6 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.08 - 1.26 (m, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 4.03 (c, *J*=7.2 Hz, 2 H) 7.98 - 8.13 (m, 1 H) 8.64 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H)

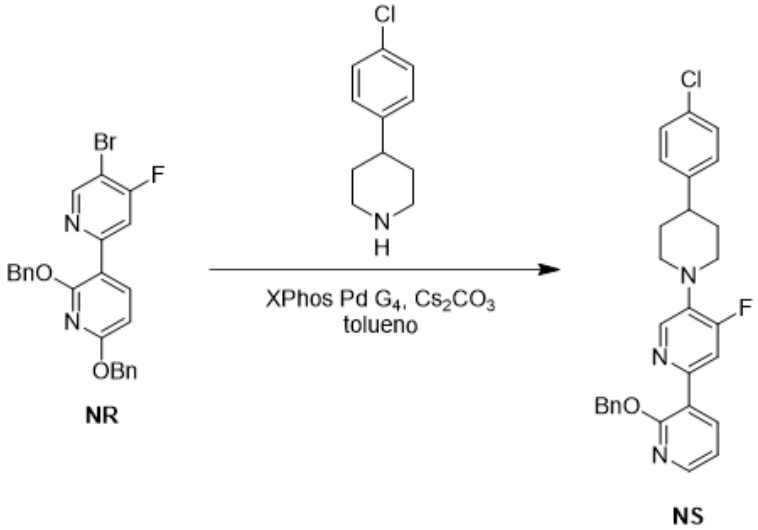
[001114] 2',6'-Bis(benciloxi)-5-bromo-4-fluoro-2,3'-bipiridina (Intermedio NR)



NQ **NR**

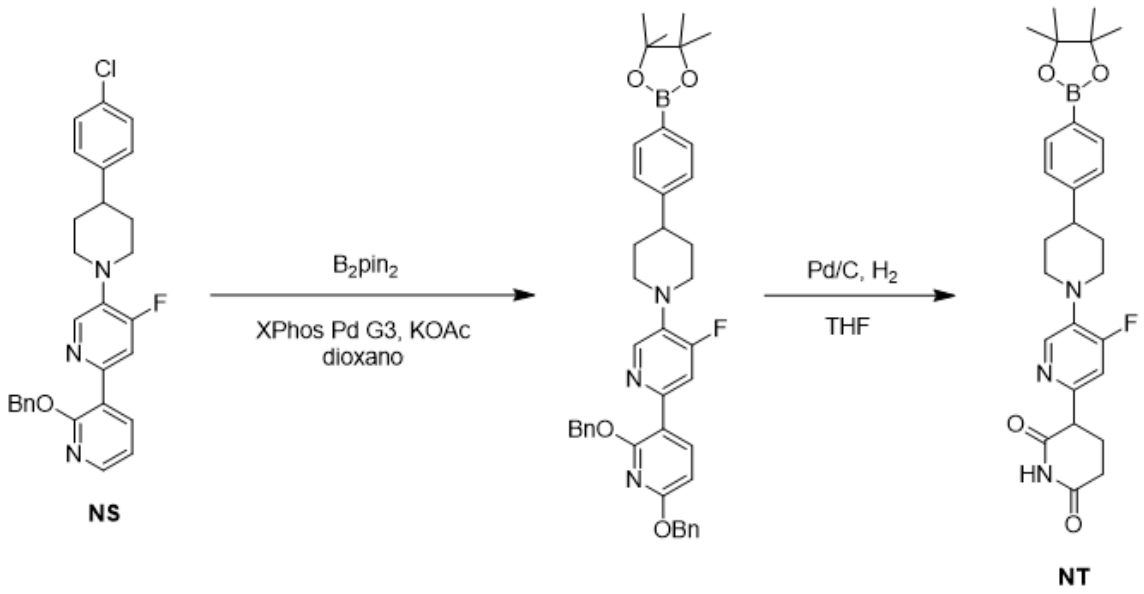
[001115] Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-2-yodo-piridina (2.7 g, 5.8 mmol, Intermedio NQ), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2.43 g, 5.81 mmol, CAS# 2152673-80-6), K_2CO_3 (1.61 g, 11.6 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (474 mg, 581 μmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 44 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 466.4 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 5.47 (s, 2 H) 5.58 (s, 2 H) 6.66 - 6.71 (m, 1 H) 7.36 - 7.47 (m, 10 H) 8.05 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H) 8.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.90 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H).

[001116] 2'-(Benciloxi)-5-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-2,3'-bipiridina (Intermedio NS)



[001117] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(5-bromo-4-fluoro-2-piridil)piridina (780 mg, 1.68 mmol, Intermedio NR), 4-(4-clorofenil)piperidina (328 mg, 1.68 mmol, CAS# 26905-02-2), Cs2CO3 (1.37 g, 4.19 mmol), Pd2(dba)3 (107 mg, 117 μmol) y Xantphos (145 mg, 251 μmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (530 mg, 55 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 580.4 $(M+H)^+$.

[001118] 3-(4-Fluoro-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)piridin-2-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio NT)



[001119] Paso 1 - 2',6'-bis(benciloxi)-4-fluoro-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2,3'-bipiridina

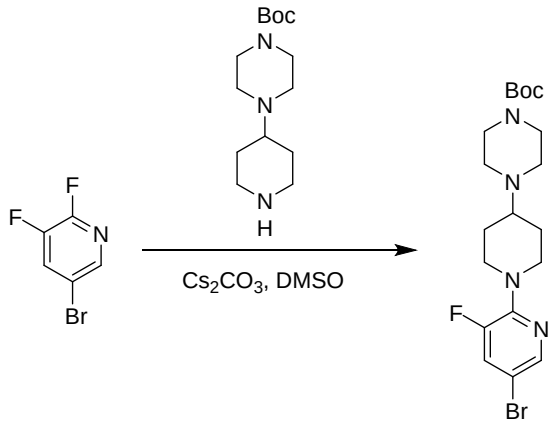
[001120] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[5-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-4-fluoro-2-piridil]piridina (480 mg, 827 μmol, Intermedio NS), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (420 mg, 1.65 mmol, CAS#73183-34-3, KOAc (244 mg, 2.48 mmol), y XPhos Pd G3 (105 mg, 124 μmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 90 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 672.4 $(M+H)^+$.

[001121] Paso 2 - 3-(4-Fluoro-5-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)piridin-2-il)piperidina-2,6-diona

[001122] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-[4-fluoro-5-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]-2-piridil]piridina (250 mg, 372 μmol) en THF (5 mL) se le añadió Pd/C (10 % en peso, 0.48 g) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (40 Psi) a 30 °C durante 48 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr con mucho cuidado, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1**)** para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 494.3 $(M+H)^+$.

[001123] Terc-butilo 4-(1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato

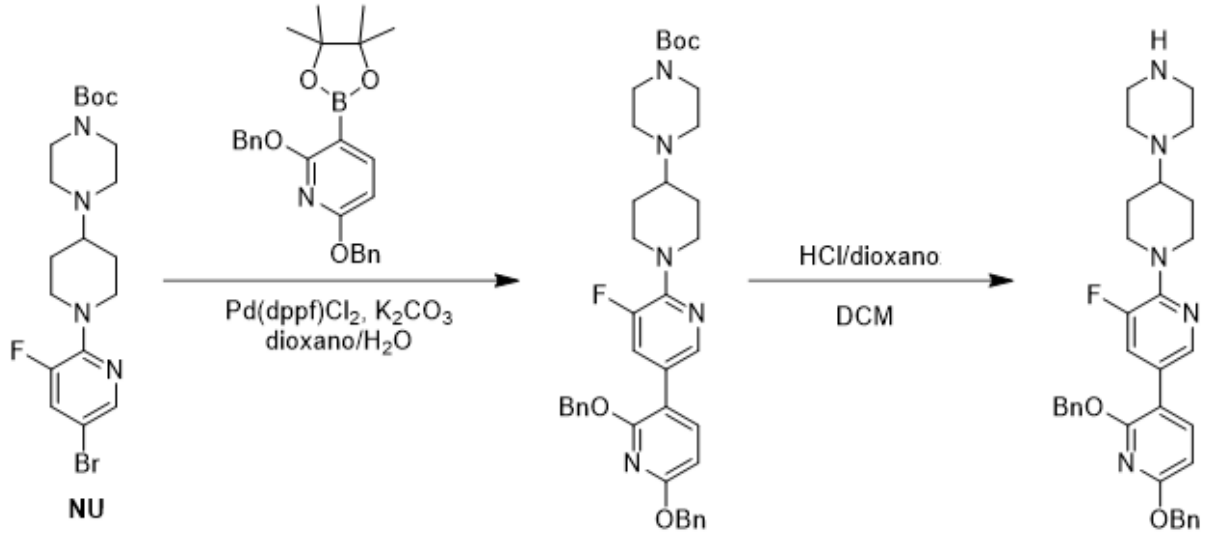
(Intermedio NU)



NU

[001124] A una solución de terc-butilo 4-(4-piperidil)piperazina-1-carboxilato (10 g, 40 mmol) 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (7.20 g, 37.1 mmol) en DMSO (100 mL) se añadió Cs_2CO_3 (36.29 g, 111.4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 120 ºC durante 12 hora. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EA (100 mL x 3) y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (19.2 g, 73 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 442.9 $(M+H)^+$.

[001125] 2,6-Bis(benciloxi)-5'-fluoro-6'-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3,3'-bipiridina (Intermedio NV)



NU **NV**

[001126] Paso 1 - Terc-butilo 4-(1-(2',6'-bis(benciloxi)-5-fluoro-[3,3'-bipiridin]-6-il)piperidin-4-

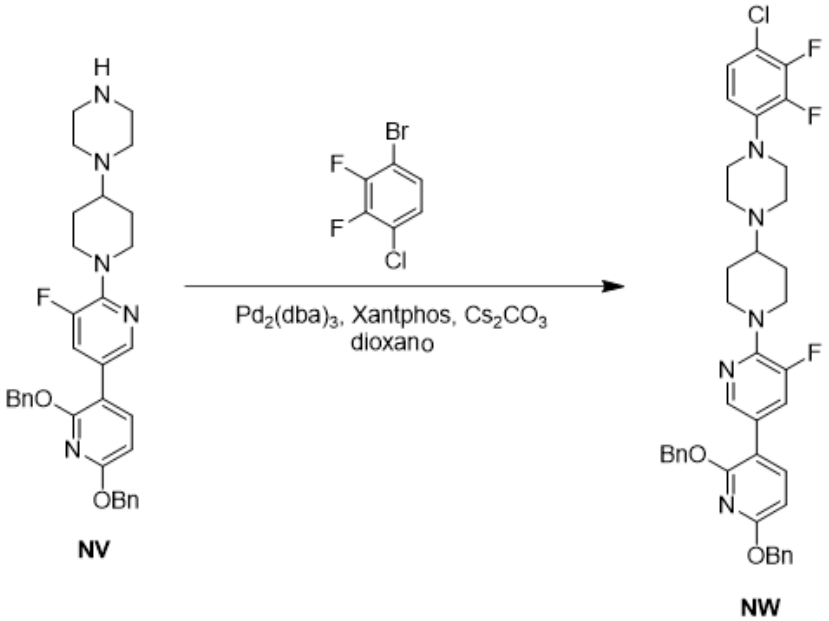
il)piperazin-1-carboxilato

[001127] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (18.07 g, 43.31 mmol, sintetizada a través del Paso 1 del Intermedio AT), terc-butilo 4-[1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]piperazin-1-carboxilato (19.2 g, 43.3 mmol, Intermedio NU), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3.54 g, 4.33 mmol), K_2CO_3 (17.96 g, 129.9 mmol) en dioxano (200 mL) y H_2O (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo y se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (22 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 654.3 $(M+H)^+$.

[001128] Paso 2 - 2,6-Bis(benciloxi)-5'-fluoro-6'-(4-(piperazin-1-il)piperidin-1-il)-3,3'-bipiridina

[001129] A una solución de terc-butilo 4-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]piperazina-1-carboxilato (22 g, 33.6 mmol) en DCM (100 mL) se añadió HCl/EtOAc (8 M, 100 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (20 g) en forma de sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 554.1 $(M+H)^+$.

[001130] 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina (Intermedio NW)

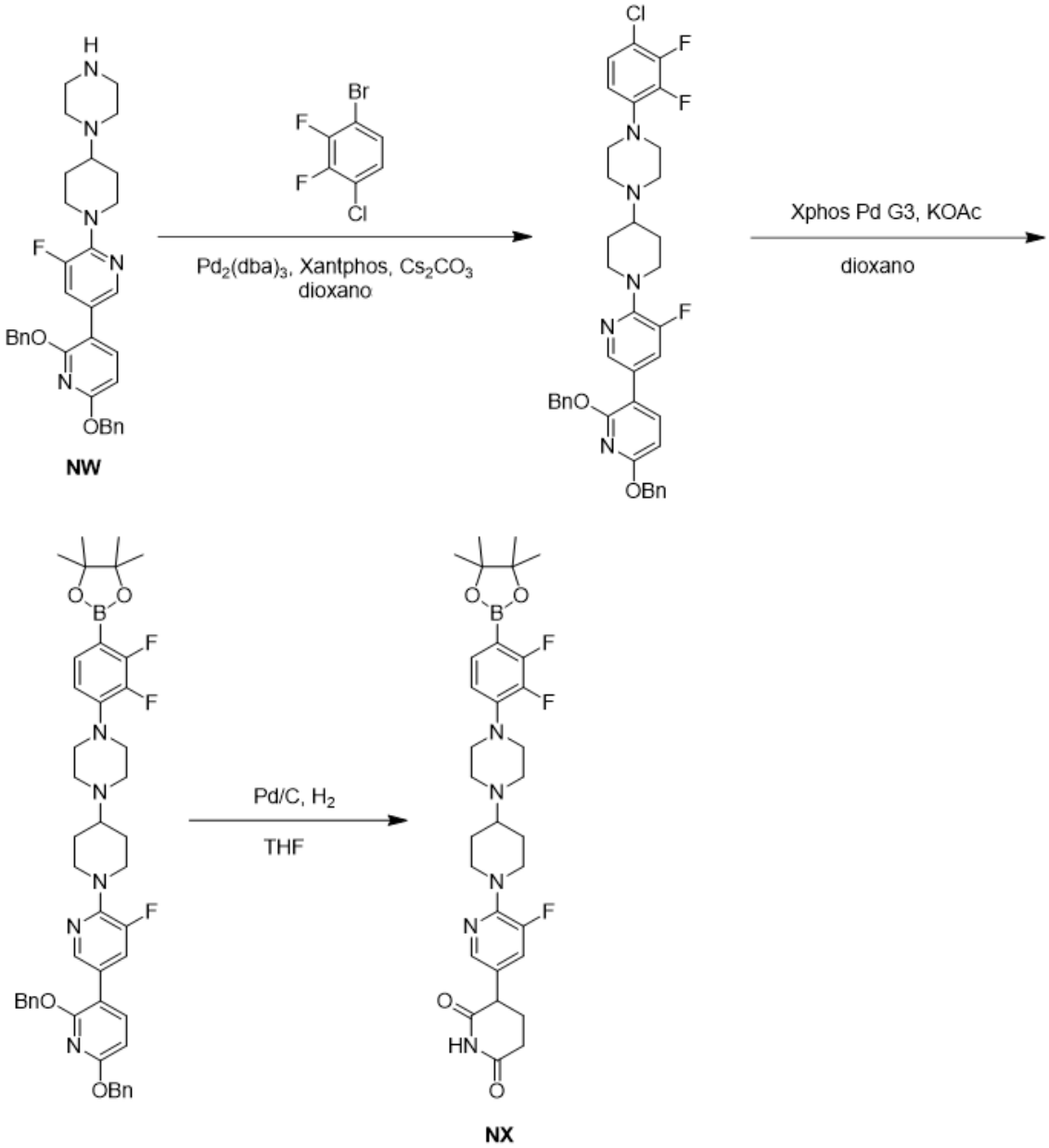


NV **NW**

[001131] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2,3-difluoro-benceno (3.08 g, 13.5 mmol), 1-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]piperazina (2.5 g, 4.5 mmol, Intermedio NV),

Xantphos (522 mg, 903 μmol), Cs_2CO_3 (4.41 g, 13.5 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (413 mg, 451 μmol) en tolueno (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (0.1% FA) para dar el compuesto del título (2.1 g, 55 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 700.2 $(M+H)^+$.

[001132] 3-(6-(4-(4-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio NX)



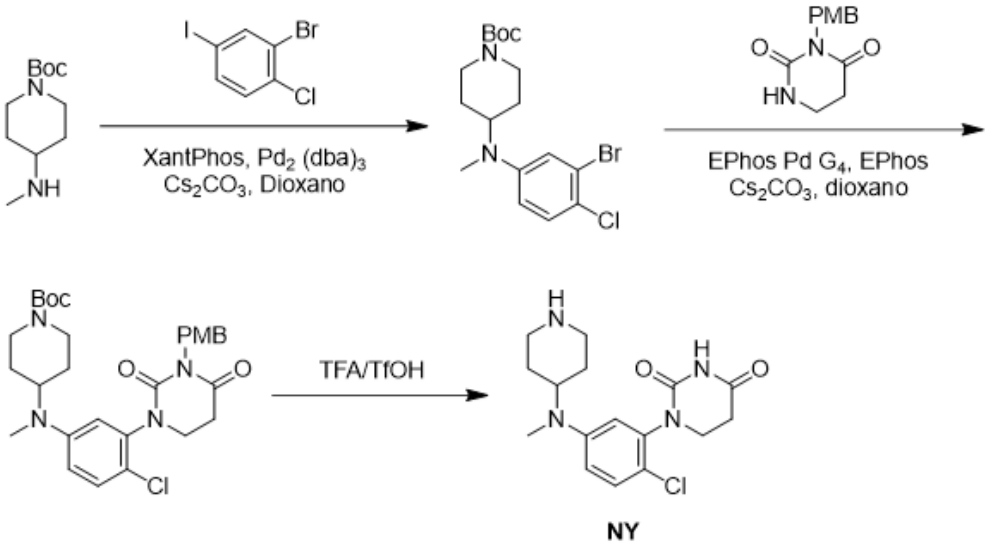
[001133] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(4-(4-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[001134] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-4-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]piperazina (2.05 g, 2.93 mmol, Intermedio NW), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.23 g, 8.78 mmol), XPhos Pd G3 (247.82 mg, 292.78 μmol) y KOAc (862.02 mg, 8.78 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo y se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=10:1 a 0:1) para dar el compuesto del título (2 g, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 792.4 $(M+H)^+$.

[001135] Paso 2 - 3-(6-(4-(4-(2,3-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona

[001136] Una mezcla de 1-[1-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-3-fluoro-2-piridil]-4-piperidil]-4-[2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (2 g, 3 mmol), y Pd/C (2 g, 4 mmol, 20 % en peso) en THF (20 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla se filtró y la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.3 g) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 614.3 $(M+H)^+$.

[001137] 1-(2-Cloro-5-(metil(piperidin-4-il)amino)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio NY)



NY

[001138] Paso 1 - Terc-butilo 4-((3-bromo-4-clorofenil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato

[001139] Una mezcla de 2-bromo-1-cloro-4-yodo-benceno (9.63 g, 30.3 mmol, CAS# 31928-46-8),

terc-butilo 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato (5 g, 20 mmol, CAS# 147539-41-1), Cs_2CO_3 (22.8 g, 69.9 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.07 g, 1.17 mmol) y Xantphos (1.35 g, 2.33 mmol) en tolueno (40 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a 20/0) para dar el compuesto del título (3 g, 30 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z 348.7* $(M+H)^+$.

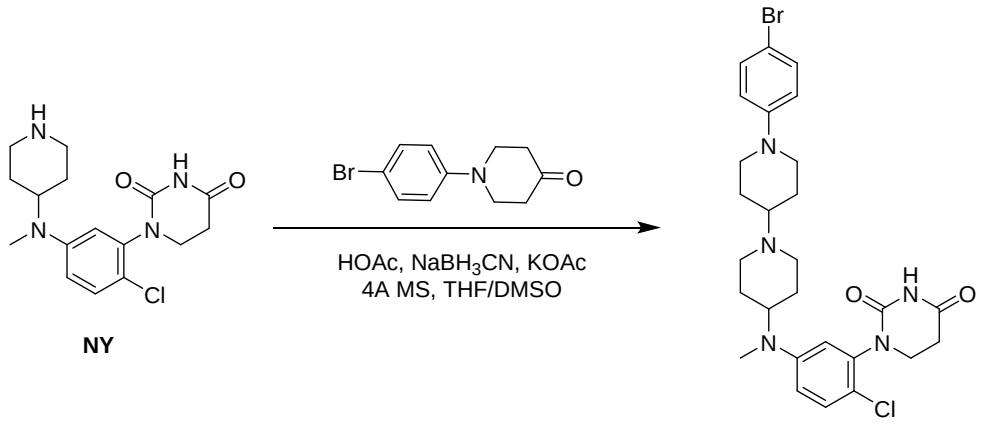
[001140] Paso 2 - Terc-butilo 4-((4-cloro-3-(3-(4-metoxibencil)-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)(metil)amino)piperidin-1-carboxilato

[001141] Una mezcla de terc-butilo 4-(3-bromo-4-cloro-N-metil-anilino)piperidina-1-carboxilato (2.2 g, 5.5 mmol), 3-[(4-metoxifenil)metil]hexahidropirimidina-2,4-diona (1.91 g, 8.17 mmol, CAS# 2631060-00-7), Cs_2CO_3 (8.88 g, 27.2 mmol), EPhos (227 mg, 544 μmol) y EPhos Pd G4 (501 mg, 544 μmol) en dioxano (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1 g, 29 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 457.2 $(M+H)^+$.

[001142] Paso 3 - 1-(2-Cloro-5-(metil(piperidin-4-il)amino)fenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona

[001143] A una solución de terc-butilo 4-[4-cloro-3-[3-[(4-metoxifenil)metil]-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]-N-metil-anilino]piperidin-1-carboxilato (900 mg, 1.62 mmol) se añadió TFA (13.8 g, 121 mmol) y TfOH (15.2 g, 101 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (500 mg, 80 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 337.0 $(M+H)^+$.

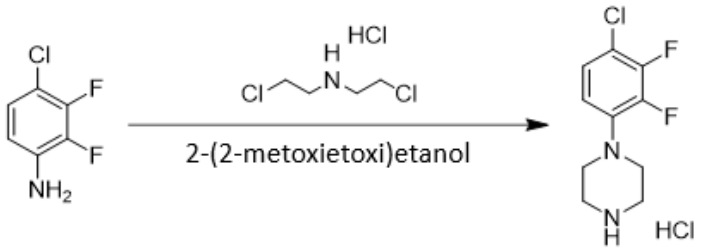
[001144] 1-(5-((1'-(4-Bromofenil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)(metil)amino)-2-clorofenil)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio NZ)



NY **NZ**

[001145] A una solución de 1-[2-cloro-5-[metil(4-piperidil)amino]fenil]hexahidropirimidina-2,4-diona (150 mg, 445 μmol, intermedio NY) en THF (2 mL), se añadió DMSO (2 mL) KOAc (87.4 mg, 890 μmol) y tamices moleculares 4Å (200 mg). A continuación, se añadieron 1-(4-bromofenil)piperidin-4-ona (147 mg, 578 μmol, CAS#154913-23-2) y HOAc (80.2 mg, 1.34 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (55.9 mg, 890 μmol) a 0 °C y después la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (45 mg, 15 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 576.0 $(M+H)^+$.

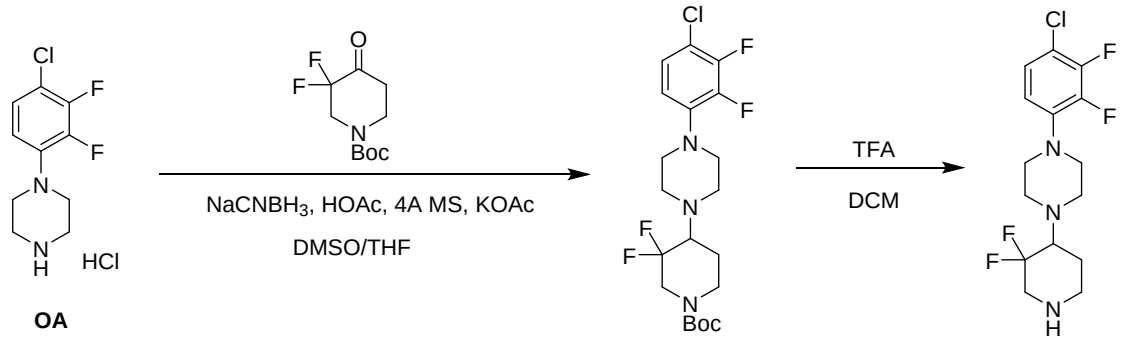
[001146] <u>Clorhidrato de 1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina (Intermedio OA)</u>



OA

[001147] A una solución de 4-cloro-2,3-difluoro-anilina (15 g, 92 mmol, CAS# 878285-12-2), 2-cloro-N-(2-cloroetil)etanamina (16.3 g, 91.7 mmol, HCl, CAS# 334-22-5) en 2-(2-metoxietoxi)etanol (25 mL). La mezcla se agitó a 150 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo acetona (100 mL). A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (10.5 g) como sólido blanquecino. LC-MS (ESI^+) *m/z* 233.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.33 (s a, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 6.98 (dt, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 4H).

[001148] 1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)piperazina (Intermedio OB)



OA **OB**

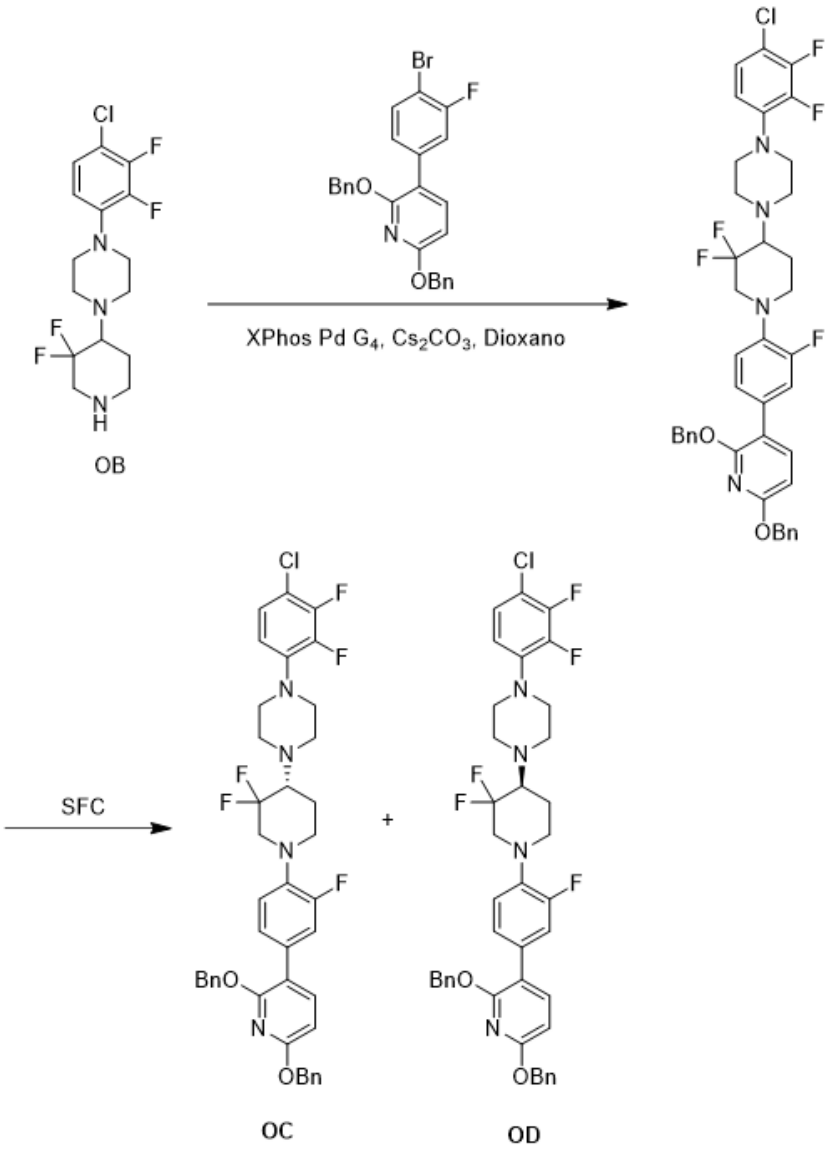
[001149] Paso 1 - terc-butil 4-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

[001150] A una solución de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperazina (7 g, 26 mmol, HCl, Intermedio OA) en DMSO (50 mL) y THF (20 mL) se añadieron tamices moleculares 4Å (10 g, 371 μmol) y KOAc (5.11 g, 52.2 mmol) hasta que el pH fue 6. A continuación, se añadieron terc-butilo 3,3-difluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (7.95 g, 33.8 mmol, CAS#1215071-17-2) y HOAc (4.69 g, 78.0 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (3.27 g, 52.0 mmol) a 0 °C, y la mezcla final se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y al filtrado se le añadió agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=6/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (7 g, 30 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 452.0 $(M+H)^+$.

[001151] Paso 2 - 1-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4-(3,3-difluoropiperidin-4-il)piperazina

[001152] A una solución de terc-butilo 4-[4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (7 g, 15 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (7.68 g, 67.3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (3 g, 45 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 352.0 $(M+H)^+$.

[001153] (R)-1-(1-(4-(2,6-bis(benzoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina (Intermedio OC) y (S)-1-(1-(4-(2,6-bis(benzoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina (Intermedio OD)



[001154] Paso 1 - 1-(1-(4-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina

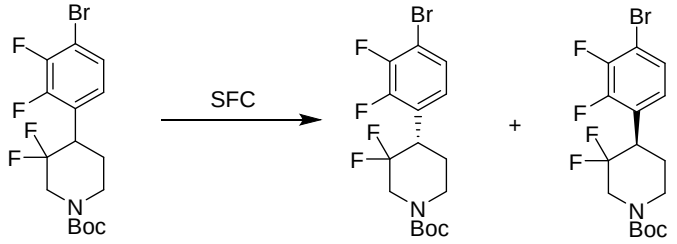
[001155] Una mezcla de 1-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-4-(3,3-difluoro-4-piperidil)piperazina (3 g, 9 mmol, Intermedio OB), 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (3.96 g, 8.53 mmol, CAS# 2902652-28-0), Cs_2CO_3 (8.34 g, 25.5 mmol) y Xphos Pd G4 (733 mg, 852 μmol) en dioxano (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 3/1, DCM: EA = 3:1) para dar el compuesto del título (1,1 g, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-

MS (ESI+) *m/z* 735.1 (M+H) +.

[001156] Paso 2 - (R)-1-(1-(4-(2,6-bis(benzoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina y (S)-1-(1-(4-(2,6-bis(benzoxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina

[001157] Una solución de 1-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina en EtOH (10 mL) se separó por cromatografía en columna (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm,10um); fase móvil: [CO2-ACN/i-PrOH(0.1% NH3H2O)]; % de B:45 %, modo de elución isocrática) para dar (R)-1-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina (450 mg, 75 % de rendimiento) como sólido blanco y (S)-1-(1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)-4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)piperazina (450 mg, 75% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) *m/z* 735.2 (M+H) + para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

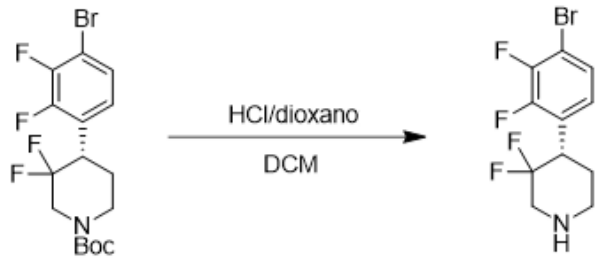
[001158] (S)-terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio OE) y (R)-terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio OF)



OR **OE** **OF**

[001159] Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (Intermedio OR) se separó por columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm,10um); fase móvil: [CO2-EtOH(0.1% de NH3H2O)];% de B:10 %, modo de elución isocrática) para dar (S)-terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (350 mg, 100 % de pureza) como sólido blanco y (R)-terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (370 mg, 100 % de pureza) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) *m/z* 356.0 (M+M-55) + para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.

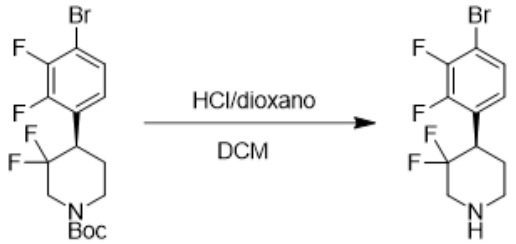
[001160] (S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina (Intermedio OG)



OE **OG**

[001161] A una solución de terc-butilo (4S)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (350 mg, 849 µmol, Intermedio OE) en DCM (4 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (360 mg, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.7 $(M+H)^+$.

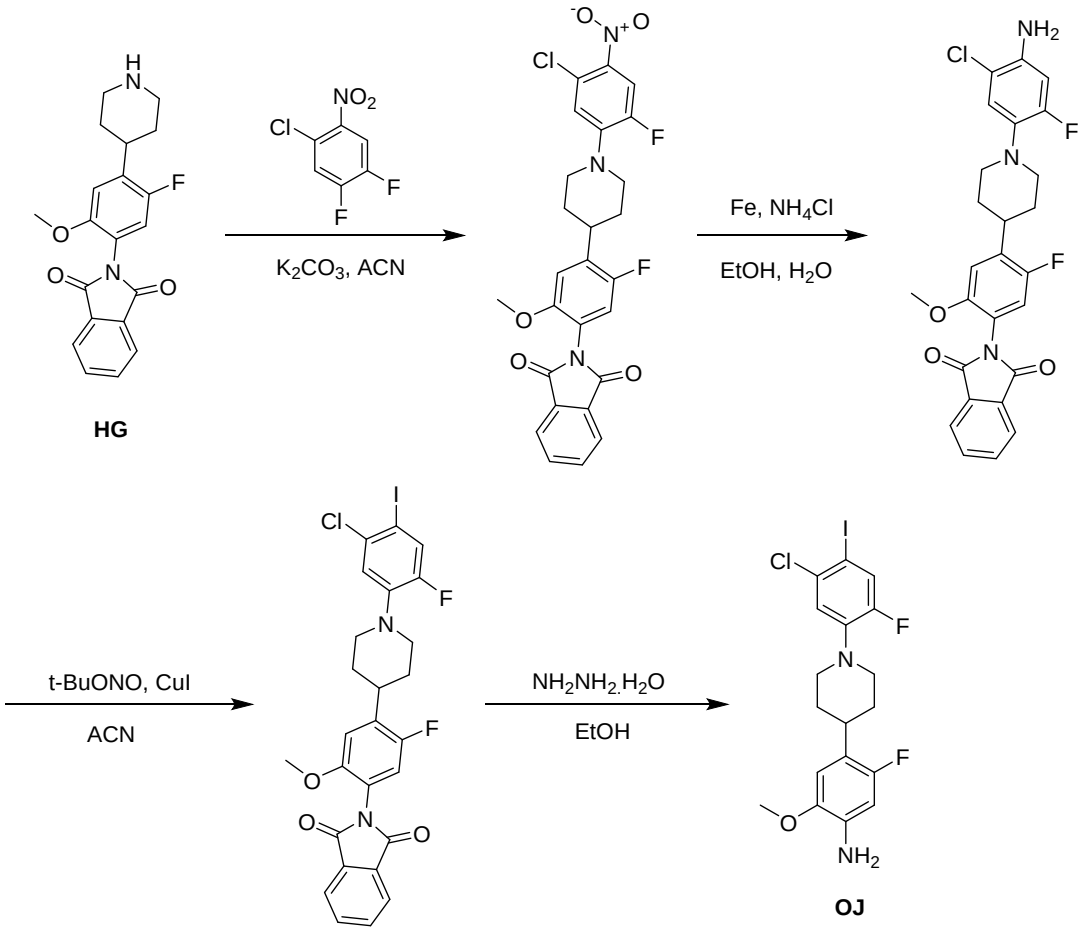
[001162] (R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina (Intermedio OI)



OF **OI**

[001163] A una solución de terc-butilo (4R)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (350 mg, 849 µmol, Intermedio OF) en DCM (4 mL) se añadió HCl/dioxano (8 M, 1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (370 mg, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.7 $(M+H)^+$.

[001164] 4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (Intermedio OJ)



[001165] Paso 1 - 2-(4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

[001166] A una solución de 1-cloro-4,5-difluoro-2-nitrobenceno (4.92 g, 25.4 mmol, CAS# 771-76-6) y 2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolina-1,3-diona (9 g, 25 mmol, Intermedio HG) en DMF (100 mL) se añadió DIEA (9.85 g, 76.2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se concentró *al vacío* para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con PE/EA=5:1 durante 20 min, después se filtró la mezcla y la torta del filtro se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (5 g, 37 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 528.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 4H).

[001167] Paso 2 - 2-(4-(1-(4-amino-5-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

[001168] A una solución de 2-(4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-

metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (5 g, 10 mmol) en EtOH (60 mL) y H_2O (60 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadió a la mezcla Fe (4.23 g, 75.8 mmol) y NH_4Cl (4.05 g, 75.8 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2×100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (4 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 498.1 $(M+H)^+$.

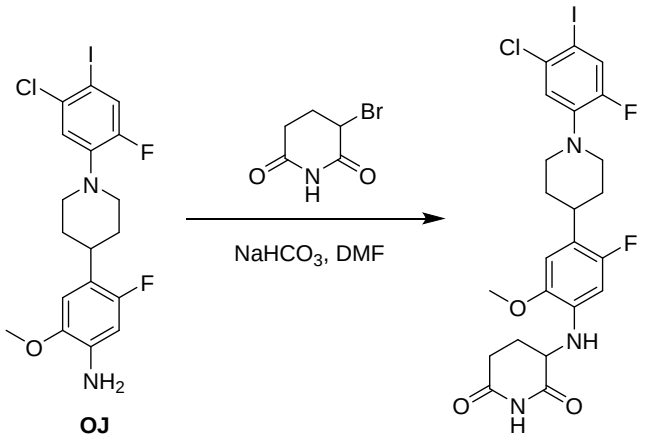
[001169] Paso 3 - 2-(4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona

[001170] A una solución de 2-(4-(1-(4-amino-5-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindoline-1,3-diona (3.8 g, 7.6 mmol) en ACN (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación se añadió a la mezcla nitrito de terc-butilo (1.18 g, 11.4 mmol) y CuI (1.89 g, 9.92 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con DCM (200 mL), después se filtró la mezcla y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (4 g, 24 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI+) m/z 608.9 $(M+H)^+$.

[001171] Paso 4 - 4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina

[001172] A una solución de 2-(4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (4 g, 7 mmol) en EtOH (50 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después a la mezcla se añadió $NH_2NH_2.H_2O$ (6.19 g, 105 mmol, 85 % de solución) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 5/1) para dar el compuesto del título (700 mg, 20 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 478.8 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 4H).

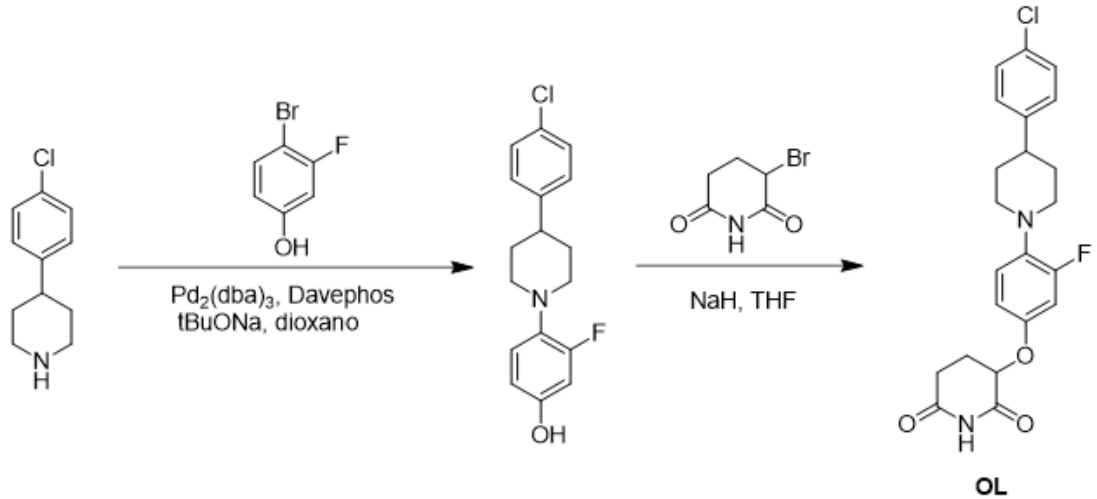
[001173] 3-((4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (Intermedio OK)



OJ **OK**

[001174] A una solución de 4-(1-(5-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metoxianilina (700 mg, 1.46 mmol, Intermedio OJ) en DMF (20 mL) se añadió $NaHCO_3$ (614 mg, 7.31 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (842 mg, 4.39 mmol, CAS# 62595-74-8). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2×50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con (PE/EA=1:1) a 25 °C durante 0.5 horas, después se filtró la mezcla y la torta del filtro se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (500 mg, 46 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) m/z 589.9 $(M+H)^+$.

[001175] 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenoxi)piperidin-2,6-diona (Intermedio OL)



OL

[001176] Paso 1 - 4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenol

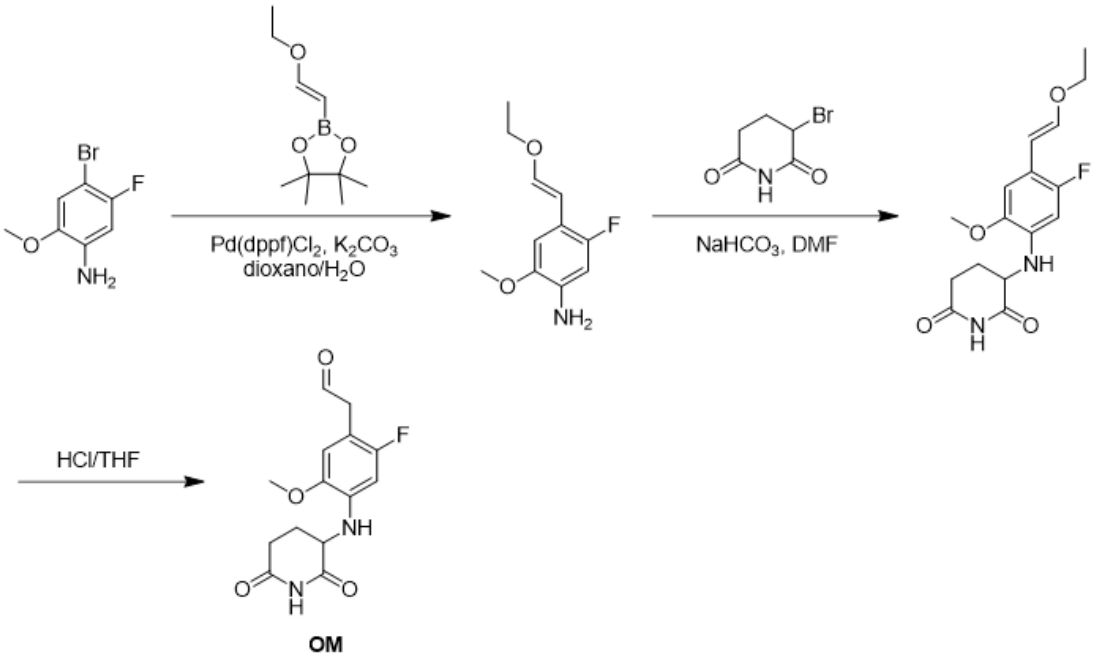
[001177] A una solución de 4-(4-clorofenil)piperidina (3.84 g, 19.6 mmol, CAS# 26905-02-2) y 4-

bromo-3-fluorofenol (2.5 g, 13 mmol, CAS# 121219-03-2) en dioxano (25 mL) se añadió DavePhos (772 mg, 1.96 mmol), t-BuONa (3.77 g, 39.2 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (599 mg, 654 μmol) a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 23 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 303.7 $(M+H)^+$.

[001178] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenoxi)piperidina-2,6-diona

[001179] A una solución de 4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenol (1.1 g, 3.6 mmol) en THF (10 mL) se añadió NaH (359 mg, 8.99 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota 3-bromopiperidin-2,6-diona (759 mg, 3.96 mmol, CAS# 62595-74-8) en THF (5 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 8/1 a 1.5/1) para proporcionar el compuesto del título (640 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 417.1 $(M+H)^+$.

[001180] 2-(4-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)acetaldehído (Intermedio OM)



[001181] Paso 1 - (E)-4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-2-metoxianilina

[001182] Una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxianilina (3 g, 14 mmol, CAS # 30794-03-1), (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.70 g, 13.6 mmol, CAS # 1201905-61-4), Pd(dppf)Cl_2 (998 mg, 1.36 mmol), y K_2CO_3 (1.88 g, 13.63 mmol) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (2.49 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 212.2 $(M+H)^+$.

[001183] Paso 2 - (E)-3-((4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona

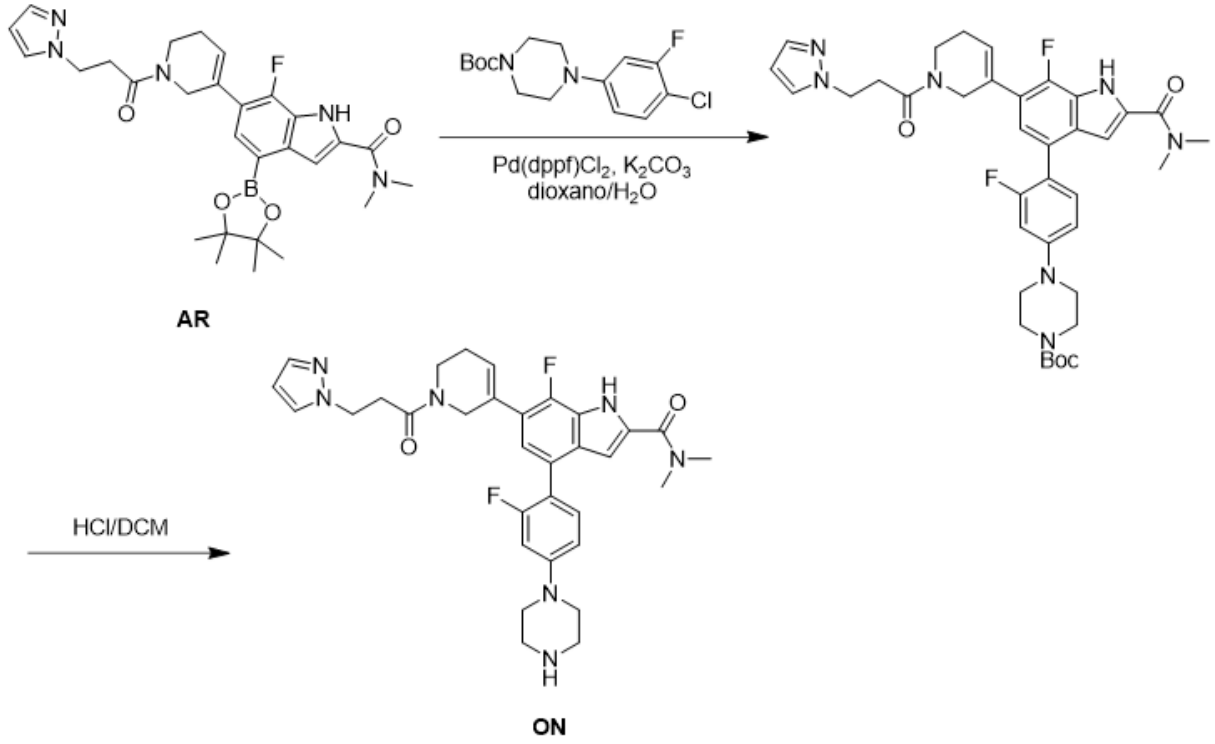
[001184] A una solución de (E)-4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-2-metoxianilina (2.49 g, 8.24 mmol) 3-bromopiperidina-2,6-diona (3.16 g, 16.5 mmol, CAS# 62595-74-8) en DMF (30 mL) se añadió $NaHCO_3$ (3.46 g, 41.2 mmol, 1.60 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=3/1) para dar el compuesto del título (1.7 g, 64 % de

rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.0 $(M+H)^+$.

[001185] Paso 3 - 2-(4-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)acetaldehído

[001186] Una mezcla de (E)-3-((4-(2-etoxivinil)-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)piperidina-2,6-diona (800 mg, 2.48 mmol) y HCl (6 M, 414 µl) en THF (2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (300 mg, 41 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 295.0 $(M+H)^+$.

[001187] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio ON)



[001188] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

[001189] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1.59 mmol, sintetizado mediante el Paso 1 del Intermedio ES), 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (936 mg, 1.75 mmol, Intermedio AR), XPhos Pd G3 (134 mg, 159 µmol) y K3PO4 (1.01 g, 4.77 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se

apagó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El producto bruto se trituró con PE:EA=1:1 a 25 °C durante 10 minutos, después se filtró la mezcla y la torta del filtro se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (850 mg, 78 % de rendimiento) como sólido gris. LC-MS (ESI^+) *m/z* 688.3 $(M+H)^+$.

[001190] Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

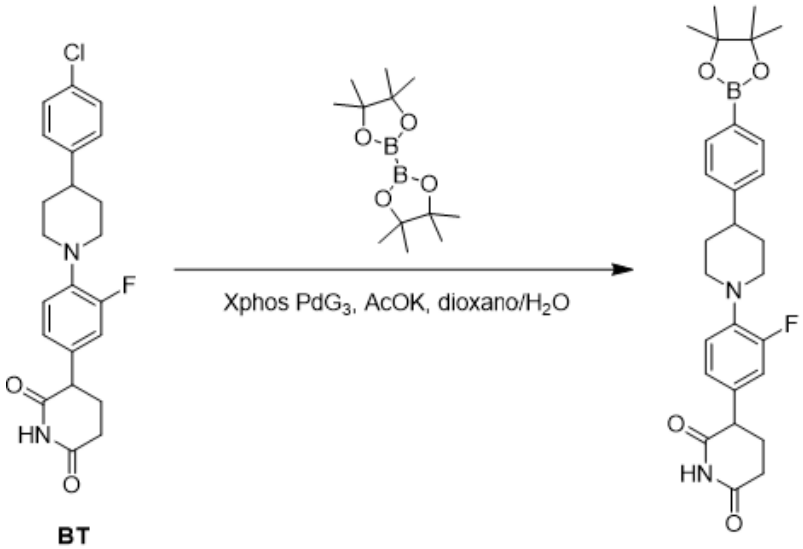
[001191] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato (800 mg, 1.16 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 582 µl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (1 g, HCl) como sólido negro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 588.2 $(M+H)^+$.

[001192] N-metilciclopropanamina (CAS# 5163-20-2) (Intermedio OO)



OO

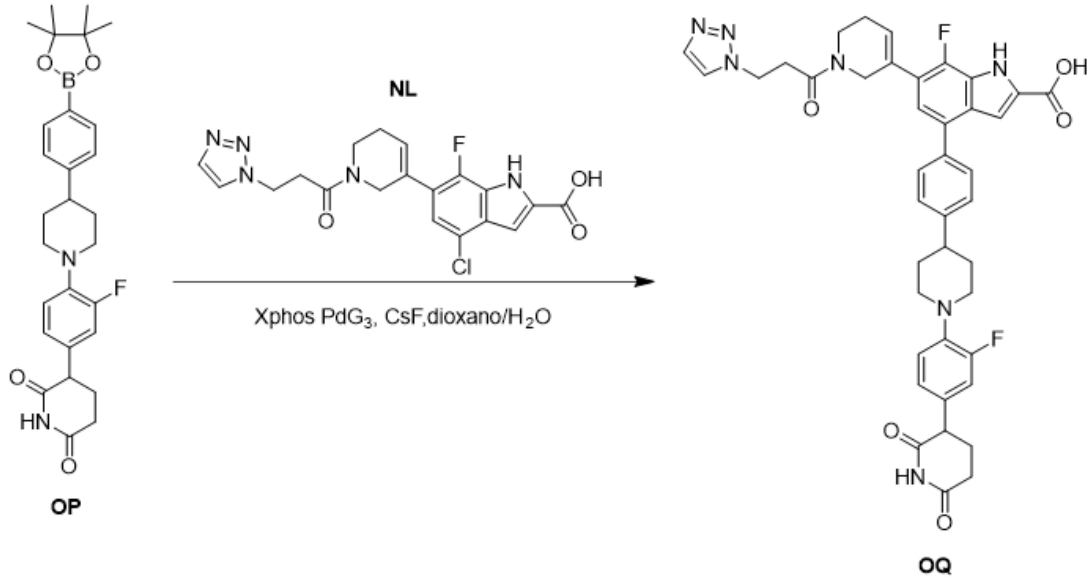
[001193] 3-(3-fluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio OP)



[001194] A una solución de 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (1 g, 3 mmol, Intermedio BT) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-

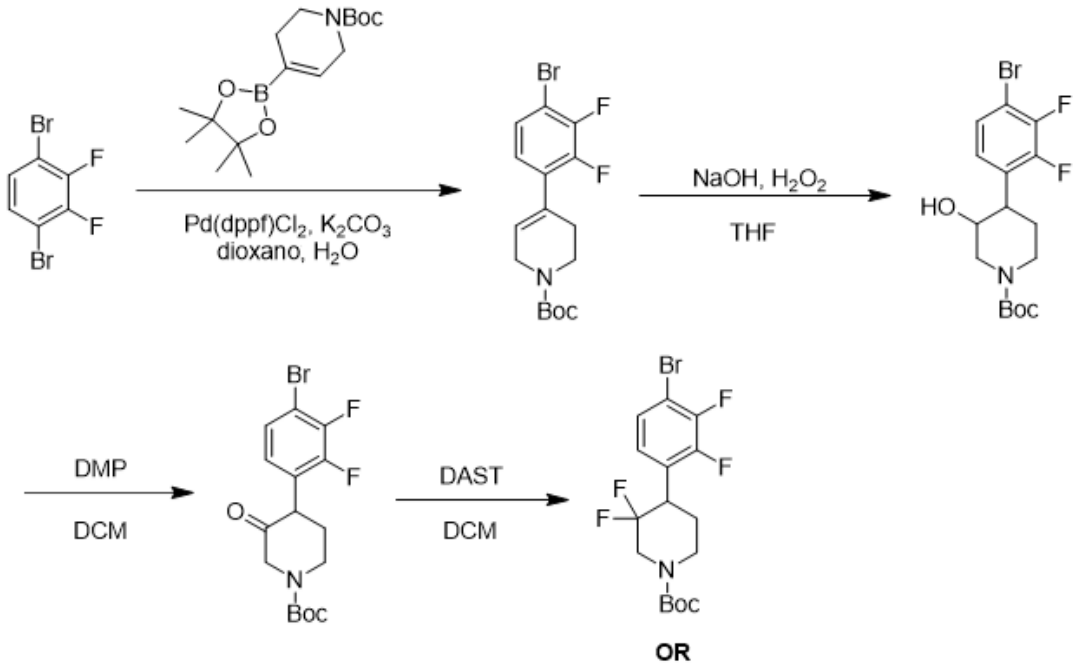
dioxaborolano (950 mg, 3.74 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió XPhos Pd G3 (211 mg, 249 μmol) y AcOK (734 mg, 7.48 mmol) a 25 °C. A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1 a 0/1) hasta el compuesto del título (1.05 g, 85 % de rendimiento) como sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.9 - 10.8 (m, 1H), 7.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 3.81 (a dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.45 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.78 (t a, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.01 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.29 (s, 12H).

[001195] Ácido 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Intermedio OQ)



[001196] A una solución de ácido 4-cloro-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxílico (50 mg, 120 μmol, Intermedio NL), 3-[3-fluoro-4-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]fenil]piperidin-2,6-diona (64.8 mg, 132 μmol, Intermedio OP) en dioxano (1 mL) se añadió XPhos Pd G3 (10.1 mg, 12.0 μmol) y CsF (54.5 mg, 359 μmol) en H_2O (0.2 mL) a 25 °C. A continuación, la reacción se agitó a 80 °C durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna TLC preparativa (SiO_2, THF: DCM=1/2) al compuesto del título (30 mg, 34 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 748.3 $(M+H)^+$.

[001197] Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (Intermedio O)



OR

[001198] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001199] Una mezcla de 1,4-dibromo-2,3-difluoro-benceno (16.4 g, 60.3 mmol, CAS# 156682-52-9), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (16.7 g, 54.2 mmol, CAS# 286961-14-6), K_2CO_3 (24.9 g, 180 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4.92 g, 6.02 mmol) en dioxano (180 mL) y H_2O (45 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 20/1) para proporcionar el compuesto del título (9.5 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.LC-MS (ESI^+) *m/z* 361.0 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 1H), 6.09 (s a, 1H), 4.00 (s a, 2H), 3.53 (t a, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.42 (s a, 2H), 1.43 (s, 9H).

[001200] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[001201] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (8.5 g, 23 mmol) en THF (90 mL) se añadió gota a gota BH_3-THF (1 M, 56.7 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas y después se añadió gota a gota NaOH (2.27 g, 56.7 mmol) en H_2O (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0.5 horas. A continuación, se añadió gota a gota H_2O_2 (6.44 g, 56.7 mmol, 5.46 mL, solución al 30%). La mezcla

resultante se agitó a 50 °C durante 2 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo $Na_2S_2O_3$(70 mL), se diluyó con agua (90 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=6/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (7.5 g, 50 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 413.8 $(M+Na)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.52 - 7.37 (m, 1H), 7.21 (t a, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.25 - 3.75 (m, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.59 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.42 (s a, 11H).

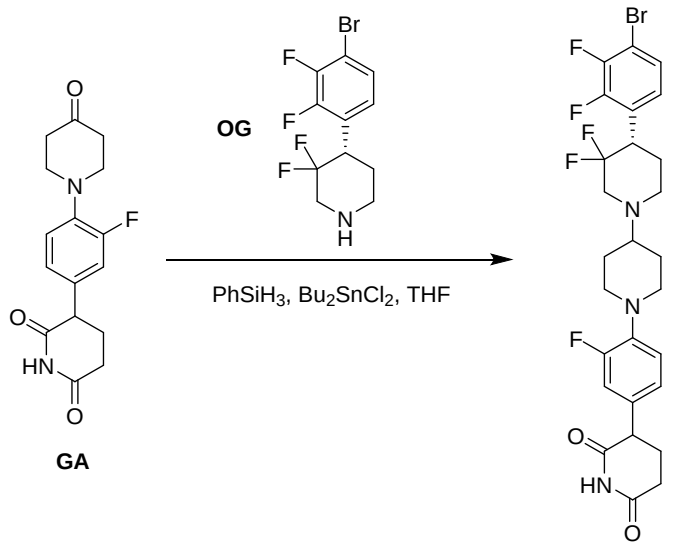
[001202] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3-oxopiperidina-1-carboxilato

[001203] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (13 g, 33 mmol) en DCM (150 mL) se añadió DMP (21.1 g, 49.7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Una vez completada, se añadió Na_2SO_3 (50 mL) a la mezcla de reacción, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (3×200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 6/1) para dar el compuesto del título (5 g, 35 % de rendimiento) como aceite incoloro. LC-MS (ESI^+) *m/z* 413.8 $(M+H)^+$.

[001204] Paso 4 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

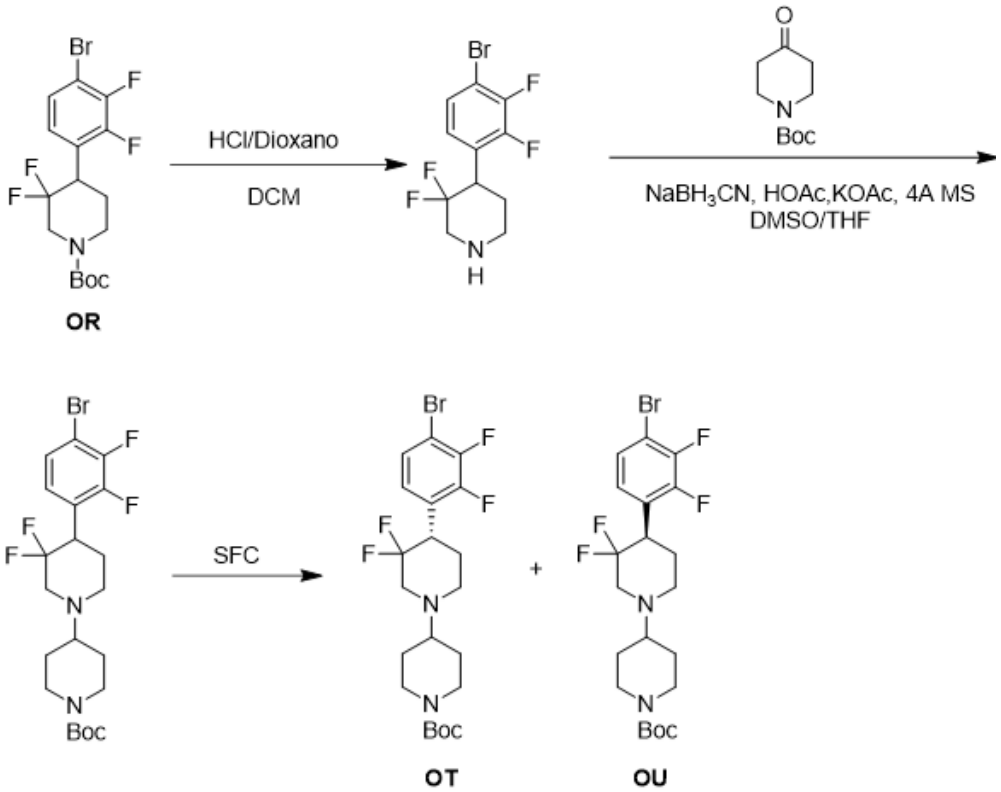
[001205] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3-oxo-piperidina-1-carboxilato (5 g, 13 mmol), DAST (4.13 g, 25.6 mmol, 3.39 mL) en DCM (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, se añadió $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción hasta que el pH fue 6, después se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×90 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (3 g, 50 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 357.8 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (t a, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.03 (m, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 1H), 3.13 - 2.92 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.85 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

[001206] 3-(4-((S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio OS)



[001207] A una solución de (4S)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina (350 mg, 1.12 mmol, intermedio OG) y 3-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (410 mg, 1,35 mmol, Intermedio GA) en THF (5 mL) se añadió fenilsilano (364 mg, 3.36 mmol) y dibutil(dicloro)estanano (511 mg, 1.68 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EA y DCM/MeOH. A continuación, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (270 mg) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 599.9 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83 (s, 1H), 7.64 (t a, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 6.93 (m, 4H), 4.14 - 3.88 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 8H), 2.78 - 2.63 (m, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 3H).

[001208] Terc-butilo (S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (Intermedio OT) y terc-butilo (R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (Intermedio OU)



[001209] Paso 1 - Compuesto 4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoropiperidina con metano

[001210] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina-1-carboxilato (1.5 g, 3.6 mmol, Intermedio O) en DCM (2 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 10.0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el compuesto (1 g) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.8 $(M+H)^+$.

[001211] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato

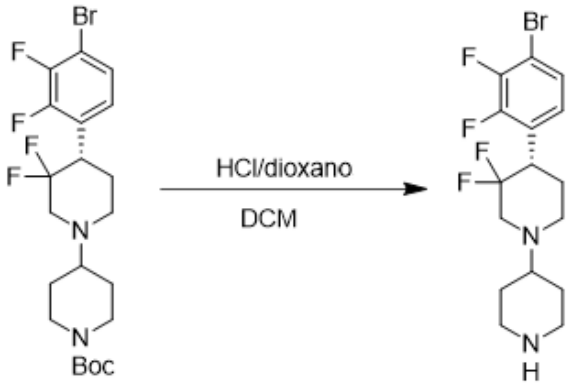
[001212] A una solución de 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-piperidina (1 g, 3 mmol, HCl) en THF (5 mL), se añadió DMSO (5 mL), tamices moleculares 4Å (1.5 g, 2.87 mmol) y KOAc (844 mg, 8.61 mmol). Tras 10 min, se añadieron terc-butilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato (800 mg, 4.02 mmol, CAS#7 9099-07-3) y HOAc (516 mg, 8.61 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 12 horas. Después se añadió $NaBH_3CN$ (360 mg, 5.74 mmol) a 0 °C, y la mezcla final se agitó a 40 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar un filtrado. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (600 mg, 40 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 495.0 $(M+H)^+$.

[001213] Paso 3 - terc-butilo (S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-

carboxilato y terc-butilo (R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato

[001214] Una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (900 mg) en EtOH (3 mL) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IK (250mm×30mm,10um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH];% de B:25 %, modo de elución isocrática para dar terc-butil (S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (360 mg), y terc-butilo (R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (360 mg) como sólidos grises. LC-MS (ESI+) m/z 495.1 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

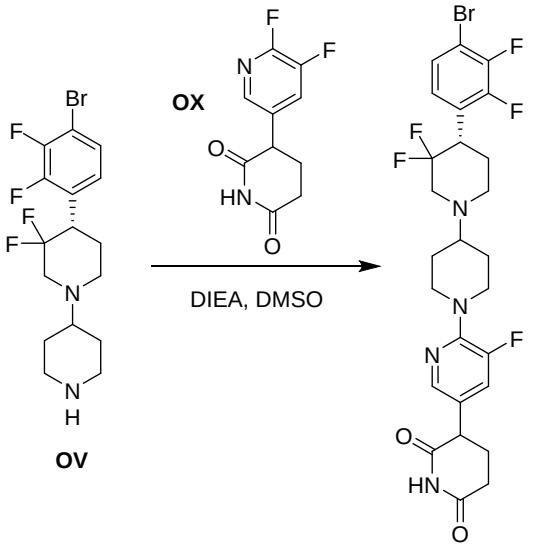
[001215] (S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina (Intermedio OV)



OT OV

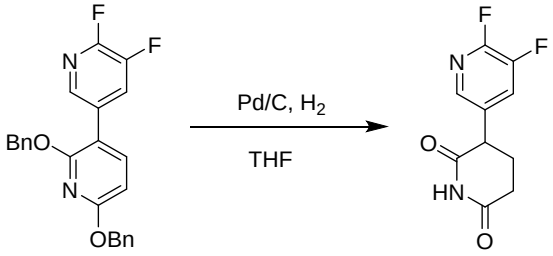
[001216] A una solución de terc-butilo 4-[(4S)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]piperidin-1-carboxilato (120 mg, 242 μmol, Intermedio OT) en DCM (4 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 0.5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto (80 mg, 87 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 395.0 $(M+H)^+$.

[001217] 3-(6-((S)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2,6-diona (Intermedio OW)



[001218] A una solución de (4S)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-1-(4-piperidil)piperidina (70 mg, 177 μmol, Intermedio OV), 3-(5,6-difluoro-3-piridil)piperidina-2,6-diona (52.0 mg, 230 μmol, intermedio OX) en DMSO (2 mL) se añadió DIEA (228 mg, 1.77 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (40 mg, 32 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 603.1 $(M+H)^+$.

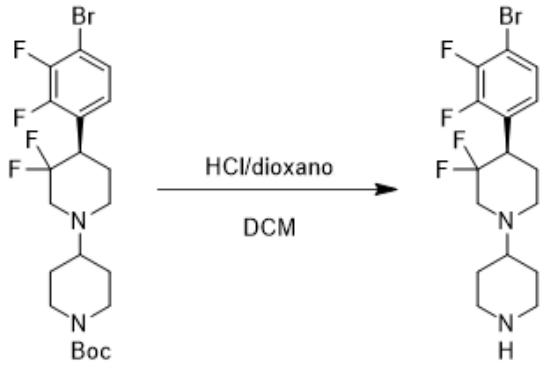
[001219] 3-(5,6-Difluoro-3-piridil)piperidina-2,6-diona (Intermedio OX)



[001220] A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-(5,6-difluoro-3-piridil)piridina (2.3 g, 5.7 mmol, Intermedio KQ) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (2.3 g, 2.2 mmol, 10% en peso) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (40 Psi.) a 30 °C durante 48 horas. Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr con mucho

cuidado, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 2/1 a DCM: THF = 4:1) para dar el compuesto (1.06 g, 83 % de rendimiento) como sólido blanquecino. LC-MS (ESI^+) *m/z* 227.2 $(M+H)^+$.

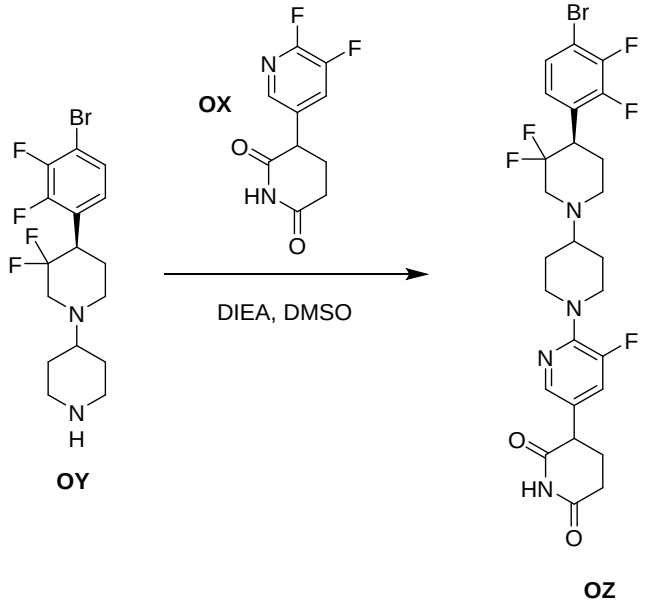
[001221] (R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina (Intermedio OY)



OU OY

[001222] A una solución de terc-butilo 4-[(4R)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-1-piperidil]piperidin-1-carboxilato (120 mg, 242 µmol, Intermedio OU) en DCM (4 mL) se añadió HCl/dioxano (4 M, 0.5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar un residuo. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto (80 mg, 87 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 395.0 $(M+H)^+$.

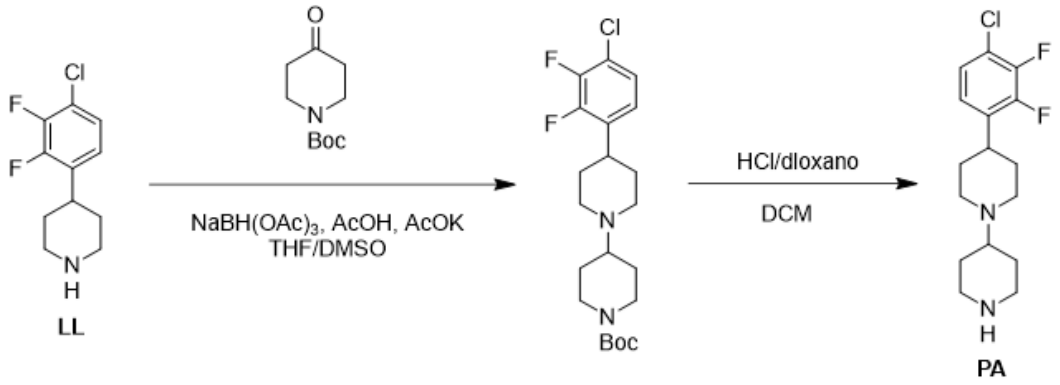
[001223] 3-(6-((R)-4-(4-bromo-2,3-difluorofenil)-3,3-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio OZ)



OY OZ

[001224] A una solución de (4R)-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-3,3-difluoro-1-(4-piperidil)piperidina (70 mg, 177 µmol, Intermedio OY) y 3-(5,6-difluoro-3-piridil)piperidina-2,6-diona (52.0 mg, 230 µmol, Intermedio OX) en DMSO (2 mL) se añadió DIEA (228 mg, 1.77 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró in vacuo para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (40 mg, 32 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) m/z 603.1 $(M+H)^+$.

[001225] 4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-(4-piperidil)piperidina (Intermedio PA)



[001226] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato

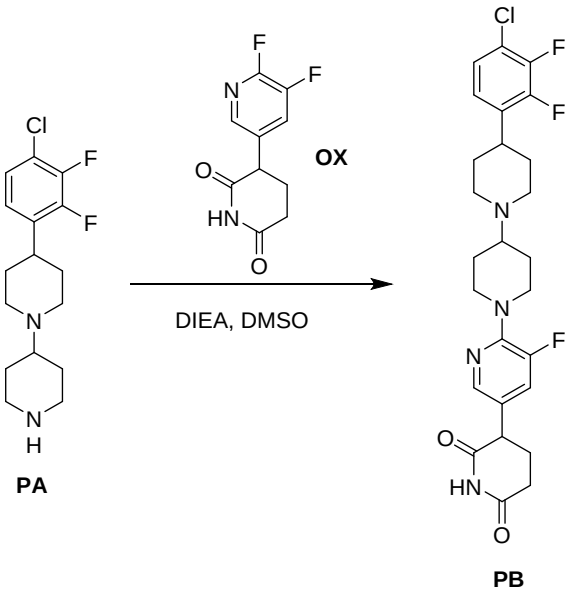
[001227] A una solución de 4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperidina (500 mg, 1.86 mmol, HCl, Intermedio LL) en THF (2 mL) y DMSO (2 mL) se añadió KOAc (458 mg, 4.66 mmol), terc-butilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato (483 mg, 2.42 mmol, CAS# 79099-07-3), HOAc (280 mg, 4.66 mmol, 267 µl) y $NaBH_3CN$ (352 mg, 5.59 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (20 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (250 mg, 32 % de rendimiento) como aceite blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 415.2 $(M+H)^+$.

[001228] Paso 2 - 4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-(4-piperidil)piperidina

[001229] A una solución de terc-butilo 4-[4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-piperidil]piperidin-1-carboxilato (600 mg, 1.45 mmol) en DCM (6 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 6 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta filtrada se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (450 mg, sal HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+)

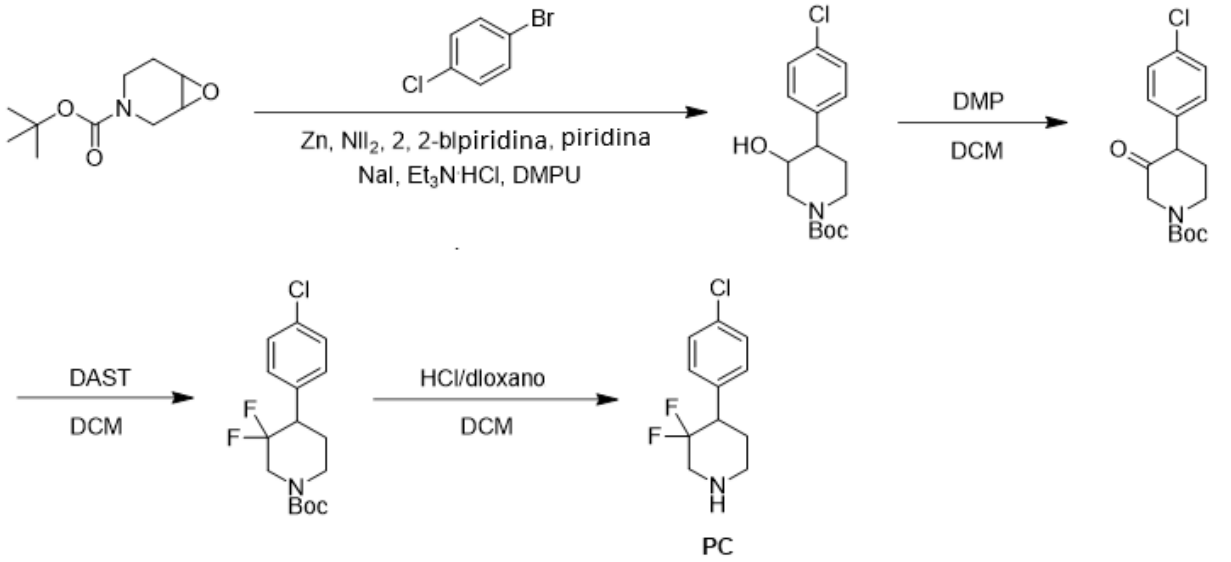
m/z 315.1M+H)$^+$.

[001230] 3-(6-(4-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-5-fluoropiridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio PB)



[001231] A una solución de 4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-(4-piperidil)piperidina (300 mg, 952 μmol, Intermedio PA), 3-(5,6-difluoro-3-piridil)piperidin-2,6-diona (647 mg, 2.86 mmol, intermedio OX) en DMSO (4 mL) se añadió DIEA (370 mg, 2.86 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (300 mg, 44 % de rendimiento, FA) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 521.1M+H)$^+$.

[001232] 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidina (Intermedio PC)



[001233] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[001234] Una mezcla de 1-bromo-4-clorobenceno (10 g, 52 mmol, CAS# 161157-50-2), terc-butilo 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato (10.4 g, 52.2 mmol, CAS# 3106-39-8), NaI (1.96 g, 13.1 mmol), clorhidrato de N,N-dietiletanamina (7.19 g, 52.2 mmol), 2-(2-piridil)piridina (815.76 mg, 5.2 mmol), piridina (826 mg, 10.5 mmol), diyodoníquel (1.63 g, 5.22 mmol) y Zn (6.83 g, 104.5 mmol) en DMPU (100 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título. (3.3 g, 14 % de rendimiento) como sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 4.28 - 3.93 (m, 3H), 3.87 - 3.43 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.47 (s, 10H).

[001235] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3-oxopiperidina-1-carboxilato

[001236] A una solución de Terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (3.3 g, 11 mmol) en DCM (40 mL) se añadió DMP (6.73 g, 15.9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al terminar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, PE:EA=50/1 a 40/1) para dar el compuesto del título (3 g, 64 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 331.9 $(M+Na)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

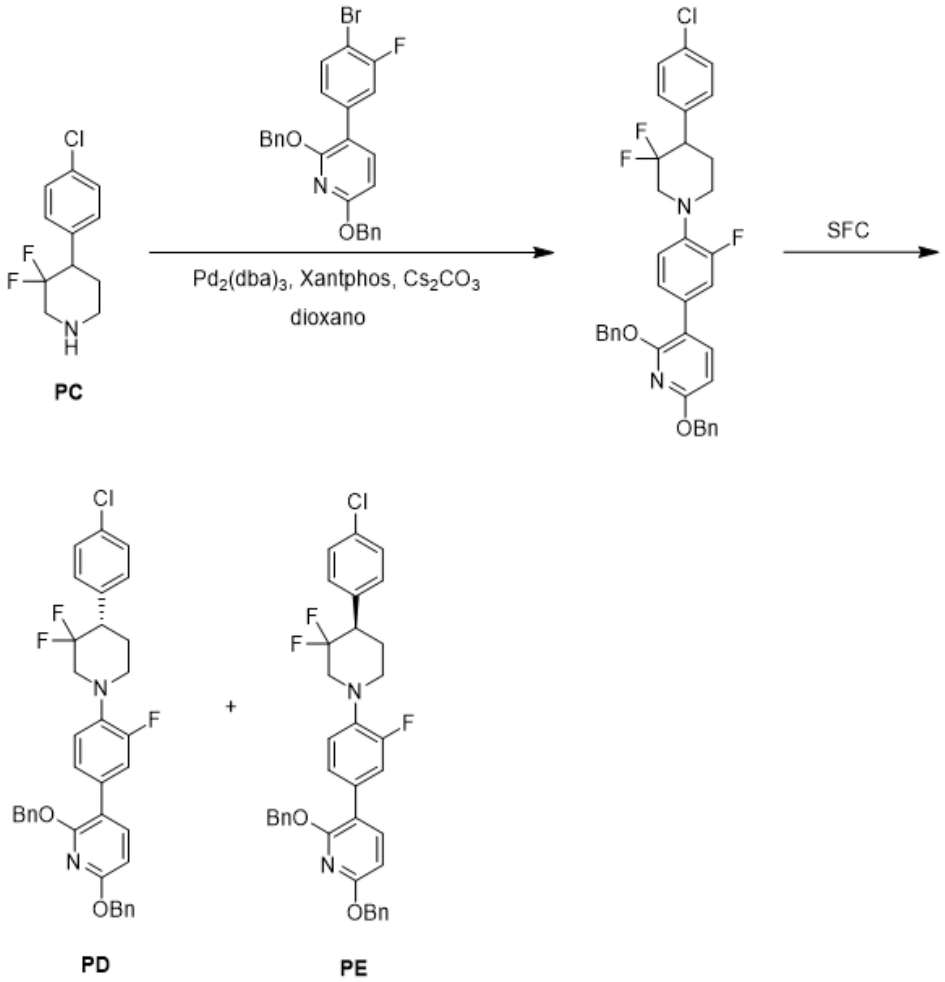
[001237] Paso 3 - Terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato

[001238] A una solución de terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3-oxo-piperidina-1-carboxilato (3 g, 7 mmol) en DCM (30 mL) se añadió DAST (1.64 g, 10.2 mmol). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (1.7 g, 73 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 275.9 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.61 - 4.05 (m, 2H), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.42 (s, 8H).

[001239] Paso 4 - 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidina

[001240] A una solución de terc-butilo 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato (1.7 g, 5.1 mmol) en DCM (10 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 15 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título (900 mg, 75 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 231.9 $(M+Na)^+$.

[001241] (S)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (Intermedio PD) y (R)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (Intermedio PE)



[001242] Paso 1 - 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

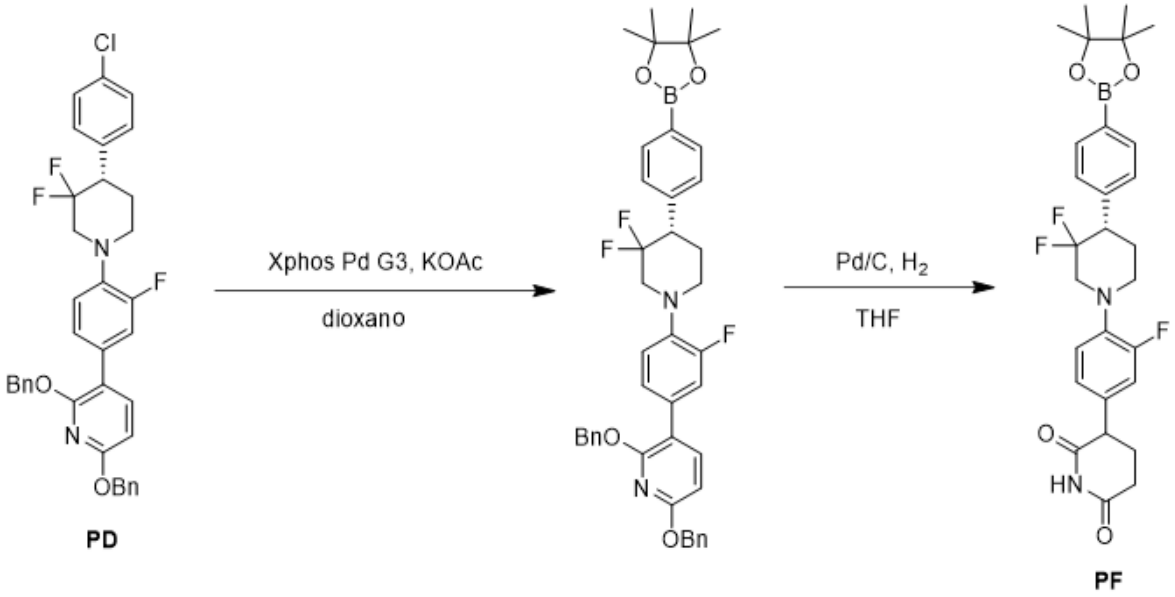
[001243] Una mezcla de 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidina (824 mg, 3.56 mmol, Intermedio PC), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (1.98 g, 4.27 mmol), $Pd2(dba)_3$ (326 mg, 356 μmol), Xantphos (206 mg, 356 μmol) y Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.9 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (1 g, 45 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 615.2 $(M+H)^+$.

[001244] Paso 2 - (S)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina y (R)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[001245] 2,6-Bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

(1 g, 1.61 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO2-i-PrOH(0.1%NH3H2O)];% de B:50 %, modo de elución isocrática) para dar el primer pico de elución (S)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (348 mg, 34 % de rendimiento) como sólido blanco y el segundo pico de elución (R)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (415 mg, 39 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 615.1 $(M+H)^+$ para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

[001246] 3-(4-((S)-3,3-difluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PF)



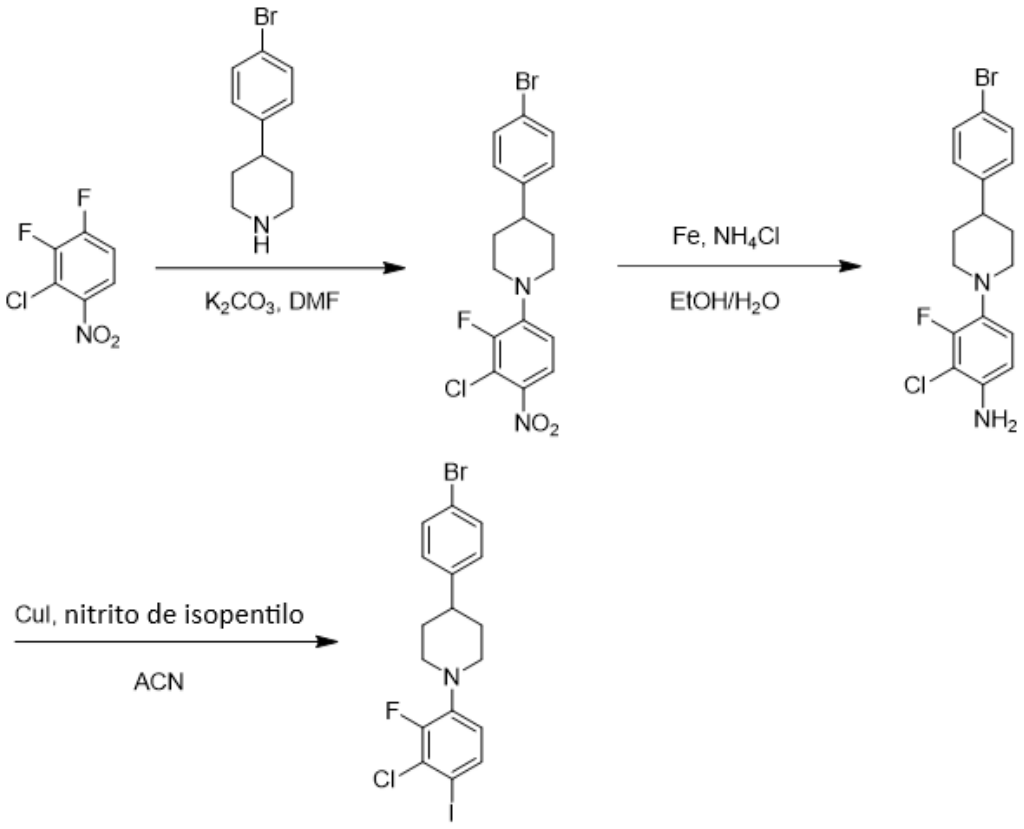
[001247] Paso 1 - (S)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(3,3-difluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina

[001248] Una mezcla de (S)-2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluorofenil)piridina (348 mg, 566 μmol, Intermedio PD), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (431 mg, 1.70 mmol), XPhos Pd G3 (47.9 mg, 56.6 μmol), y AcOK (166.6 mg, 1.70 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (SiO_2, PE:EA=50/1 a 40/1) para dar el compuesto del título (400 mg, 90 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 707.3 $(M+H)^+$.

[001249] Paso 2 - 3-(4-((S)-3,3-difluoro-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001250] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[4-[(4S)-3,3-difluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piridina (400 mg, 566 µmol), Pd/C (400 mg, 376 µmol, 10 % en peso) en THF (10 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 529.2 $(M+H)^+$.

[001251] 4-(4-Bromofenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidina (Intermedio PG)



PG

[001252] Paso 1 - 4-(4-Bromofenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina

[001253] A una solución de 2-cloro-3,4-difluoro-1-nitrobenceno (5 g, 25.8 mmol, CAS# 169468-83-1) y 4-(4-bromofenil)piperidina (6.20 g, 25.8 mmol, CAS# 80980-89-8) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (10.7 g, 77.5 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (100 mL) y se filtró. La torta filtrada se secó para dar el compuesto del título (10 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 414.9 $(M+H)^+$.

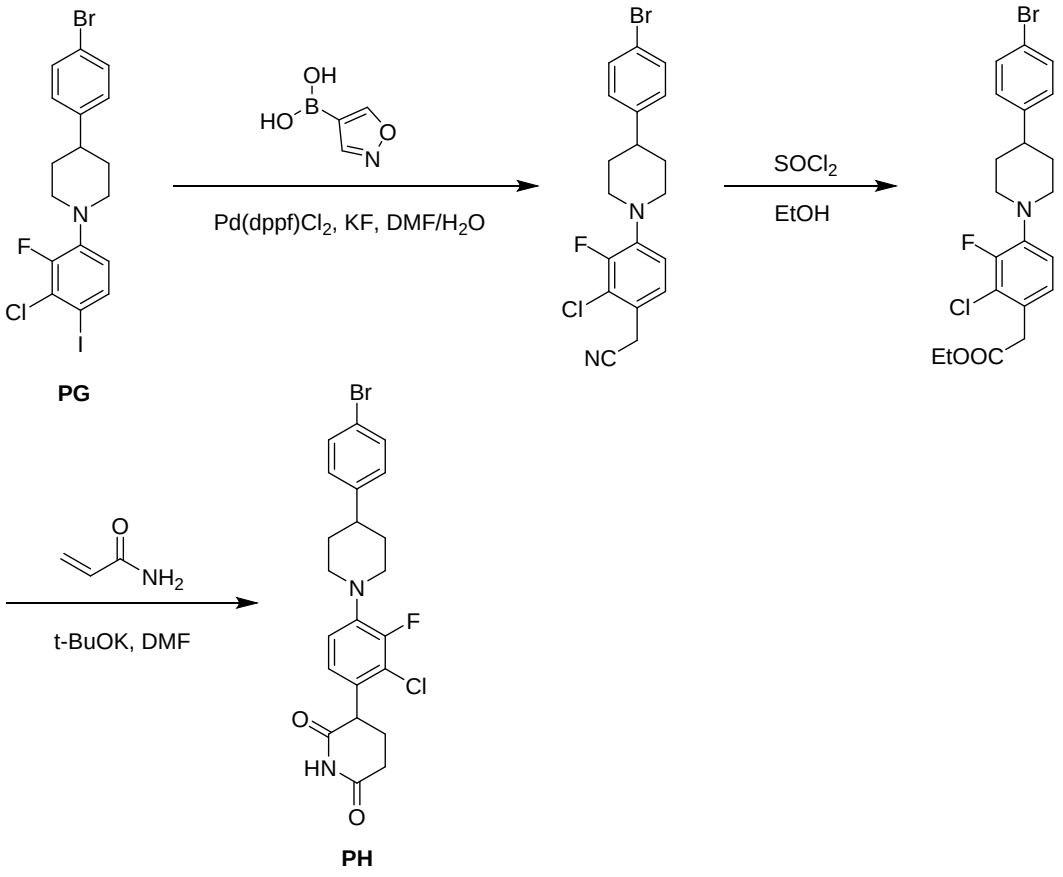
[001254] Paso 2 - 4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluoroanilina

[001255] A una solución de 4-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina (10 g, 24 mmol) en EtOH (20 mL) y H_2O (10 mL) se añadió Fe (13.5 g, 241 mmol) y NH_4Cl (12.9 g, 241 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (8 g, 86 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 385.0 $(M+H)^+$.

[001256] Paso 3 - 4-(4-Bromofenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-yodofenil)piperidina

[001257] A una solución de 4-[4-(4-bromofenil)-1-piperidil]-2-cloro-3-fluoro-anilina (4.4 g, 12 mmol) en ACN (50 mL) se añadió nitrito de terc-butilo (1.77 g, 17.2 mmol, 2.05 mL) y CuI (2.62 g, 13.7 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (2 g, 35 % de rendimiento) como sólido rojo. LC-MS (ESI+) m/z 494.5 $(M+H)^+$.

[001258] 3-(4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PH)



[001259] Paso 1 - 2-(4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluorofenil)acetonitrilo

[001260] A una solución de 4-(4-bromofenil)-1-(3-cloro-2-fluoro-4-yodo-fenil)piperidina (2 g, 4 mmol, Intermedio PG), ácido isoxazol-4-ilborónico (548 mg, 4.85 mmol, CAS# 1008139-25-0) en DMF (10 mL) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (296 mg, 404 μmol), KF (705 mg, 12.1 mmol) y H_2O (219 mg, 12.1 mmol, 218 μl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo H_2O (200 mL) a 25 °C, se diluyó con EA (500 mL) y se extrajo con EA (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (400 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 30 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 406.9 $(M+H)^+$.

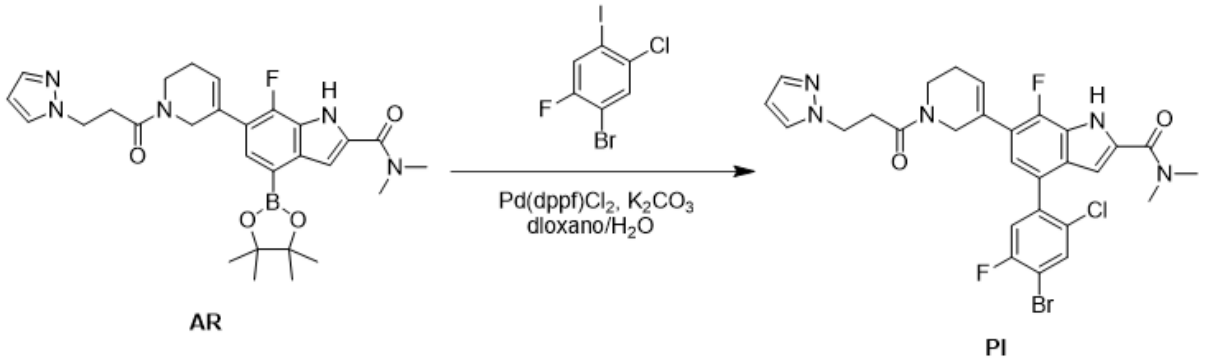
[001261] Paso 2 - 2-(4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluorofenil)acetato de metilo

[001262] A una solución de 2-[4-[4-(4-bromofenil)-1-piperidil]-2-cloro-3-fluoro-fenil]acetonitrilo (440 mg, 1.08 mmol) en EtOH (4 mL) se añadió $SOCl_2$ (1.64 g, 13.8 mmol, 1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo $NaHCO_3$ (aq) (10 mL) a 0 C, y después se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 455.0 $(M+H)^+$.

[001263] Paso 3 - 3-(4-(4-(4-Bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001264] A una solución de 2-(4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-2-cloro-3-fluorofenil)acetato de etilo (370 mg, 813 μmol) y prop-2-enamida (57.8 mg, 813 μmol, 56.1 μl, CAS# 9003-05-8) en THF (10 mL) se añadió tBuOK (1 M, 894 μl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Una vez completado, se añadió HCl (1N) a la mezcla hasta que el pH fue 3, y después se extrajo con diclorometano (2×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (100 mg, 26 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 481.1 $(M+H)^+$.

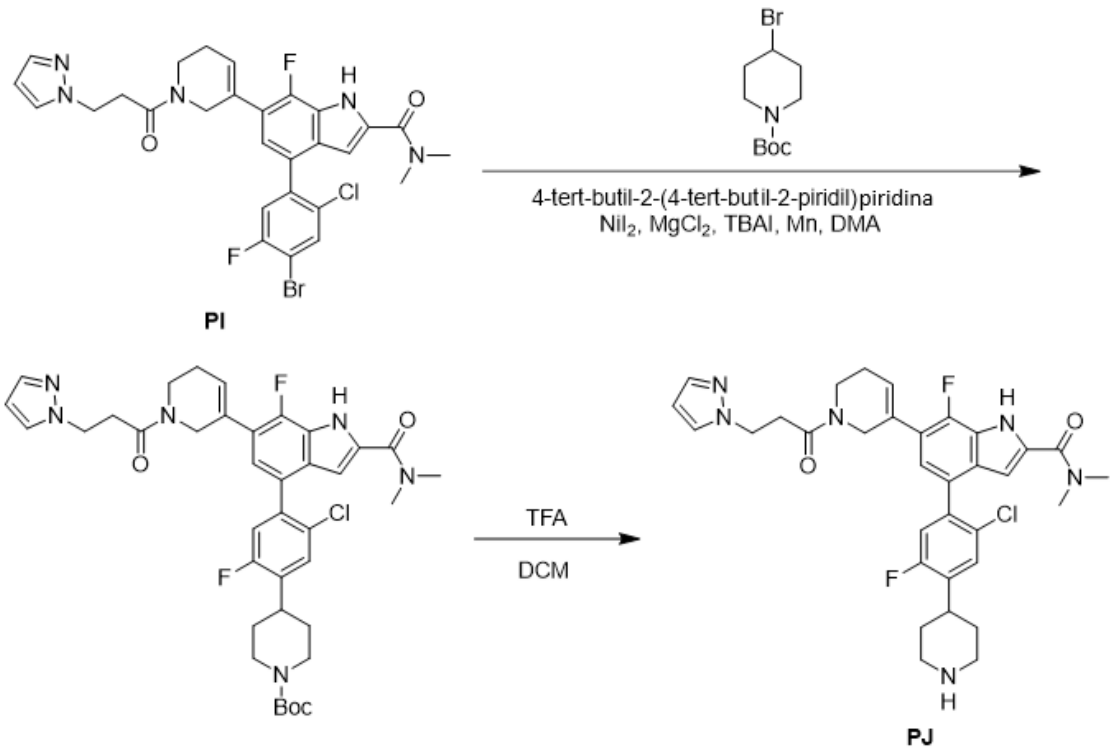
[001265] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio PI)



AR PI

[001266] Una mezcla de 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-yodobenceno (300 mg, 895 μmol, CAS# 1000572-73-5), 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (479 mg, 895 μmol, Intermedio AR), Pd(dppf)Cl2 (65.5 mg, 89.5 μmol), y K2CO3 (371 mg, 2.68 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.2 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (500 mg, 91 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 618.0 $(M+H)^+$.

[001267] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio PJ)



[001268] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato

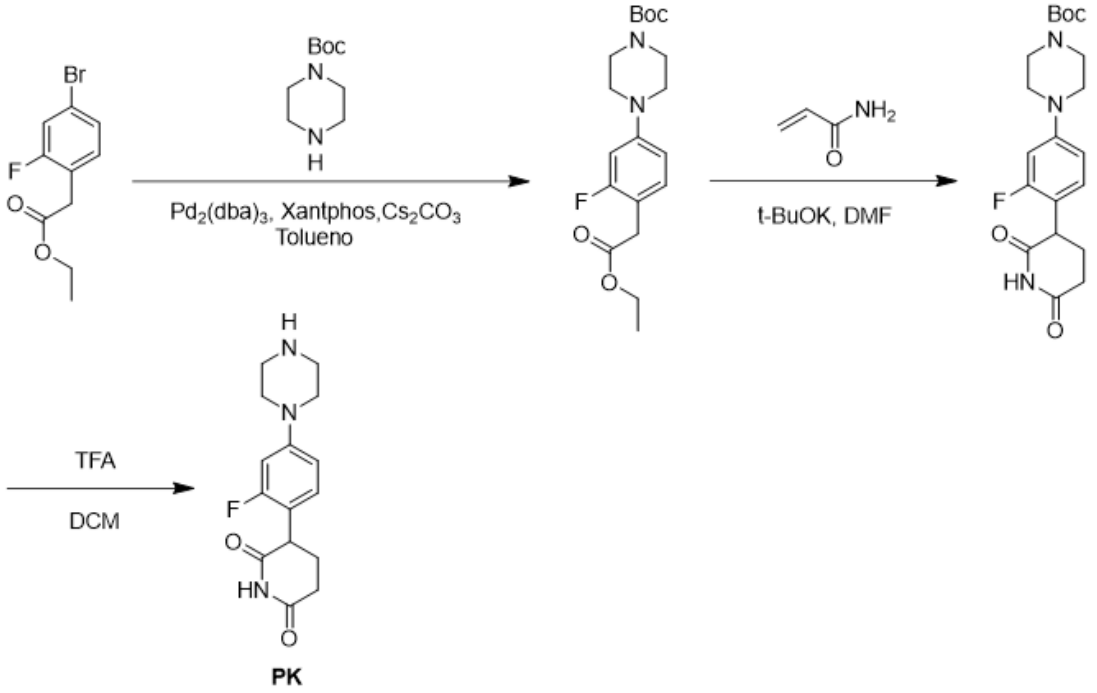
[001269] Una mezcla terc-butilo de 4-bromopiperidina-1-carboxilato (428 mg, 1.62 mmol, CAS# 180695-79-8), piridina-2,6-dicarboxamidina (162 mg, 810 μmol, HCl), 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (500 mg, 810 μmol, Intermedio PI), diyodoníquel (253 mg, 810 μmol, 43.5 μl), dicloromagnesio (154 mg, 1.62 mmol, 66.5 μl), yoduro de tetrabutilamonio (299 mg, 810 μmol) y manganeso (133 mg, 2.43 mmol, 132 μl) en DMA (8 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (110 mg, 19 % de rendimiento) como aceite blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z 721.4* $(M+H)^+$.

[001270] Paso 2 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-5-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[001271] A una solución de terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-

tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-5-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (110 mg, 153 μmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (844 mg, 7.40 mmol, 550 μl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (110 mg, TFA) en forma de aceite blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 621.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.38 - 11.92 (m, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.43 - 8.23 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 3H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 6.20 - 6.19 (m, 1H), 6.20 - 6.05 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 6H), 4.26 - 4.22 (m, 2H), 3.62 - 3.35 (m, 10H), 3.10 - 2.93 (m, 8H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 4H).

[001272] 3-(2-Fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PK)



PK

[001273] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

[001274] A una solución de 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)acetato de etilo (2 g, 8 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió terc-butilo piperazina-1-carboxilato(1.43 g, 7.6 mmol), Cs_2CO_3 (7.49 g, 22.9 mmol), Xantphos (886.4 mg, 1.5 mmol) y $Pd_2(dba)3$ (701.4 mg, 766 μmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.6 g, 3.8 mmol, 51 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 311.0 $(M-55)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

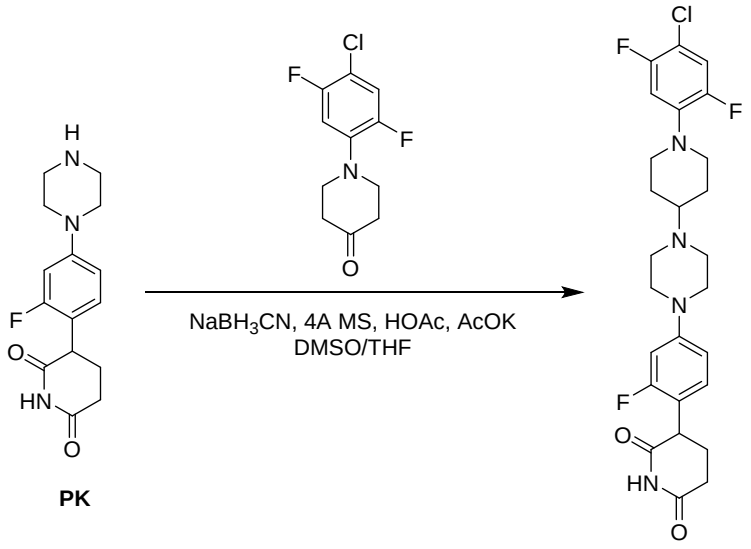
[001275] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato

[001276] A una solución de terc-butilo 4-[4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato (1.4 g, 3.8 mmol) en DMF (2 mL) se añadió tBuOK (1 M, 3.8 mL) y prop-2-enamida (271.5 mg, 3.8 mmol, 263.6 µl). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.2 hora. Una vez completada, la mezcla se apagó añadiendo HCI (6M) aq (10 m) a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 392.2 $(M+H)^+$.

[001277] Paso 3 - 3-(2-Fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001278] A una solución de terc-butilo 4-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-fluoro-fenil]piperazina-1-carboxilato (800 mg, 2 mmol) en DCM (8 mL) se añadió TFA (4.61 g, 40.3 mmol, 3 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición HCI) para dar el compuesto del título (350 mg, 51 % de rendimiento, HCl) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 292.1 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.84 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.58 (m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.24 (s, 4H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H).

[001279] 3-(4-(4-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-fluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PL)

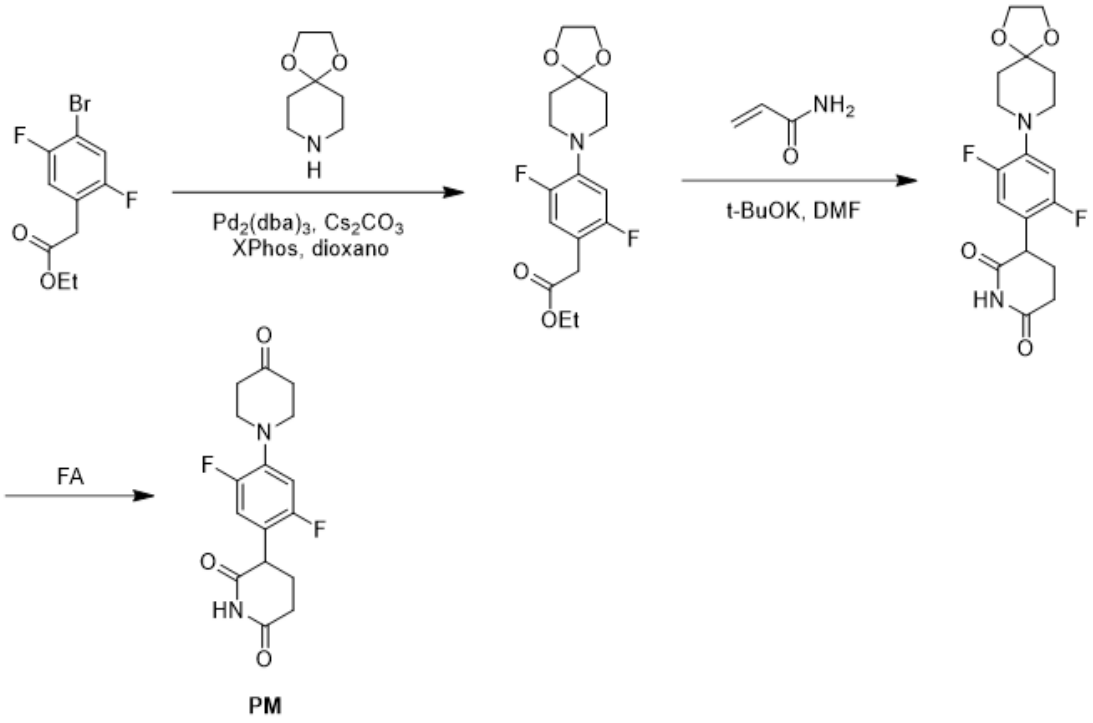


PK **PL**

[001280] A una solución de 3-(2-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)piperidin-2,6-diona (300 mg, 915 µmol, HCl, Intermedio PK) en DMSO (4 mL) se añadió THF (1 mL) 1-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)piperidin-4-ona (293.6 mg, 1 mmol, FA, sintetizado mediante los Pasos 1-3 del Intermedio MC),

AcOK (269.4 mg, 2.7 mmol), NaBH3CN (143.7 mg, 2.2 mmol), tamices moleculares 4Å (200 mg, 915 μmol) y AcOH (164.8 mg, 2.7 mmol, 157.1 μl). La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. Una vez completado, la mezcla se apagó con adición de agua (10 mL) a 25 °C. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2). La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (152 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 521.2 $(M+H)^+$.

[001281] 3-(2,5-Difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PM)



PM

[001282] Paso 1 - 2-(2,5-difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)acetato de etilo

[001283] Una mezcla de 2-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)acetato de etilo (5.00 g, 17.9 mmol, CAS# 1807120-48-4), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (2.57 g, 17.9 mmol, CAS# 177-11-7), XPhos (854 mg, 1.79 mmol,), $Pd_2(dba)_3$ (820 mg, 896 μmol) y Cs_2CO_3 (17.5 g, 53.8 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (700 mg, 27 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 342.2 $(M+H)^+$.

[001284] Paso 2 - 3-(2,5-Difluoro-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)fenil)piperidina-2,6-diona

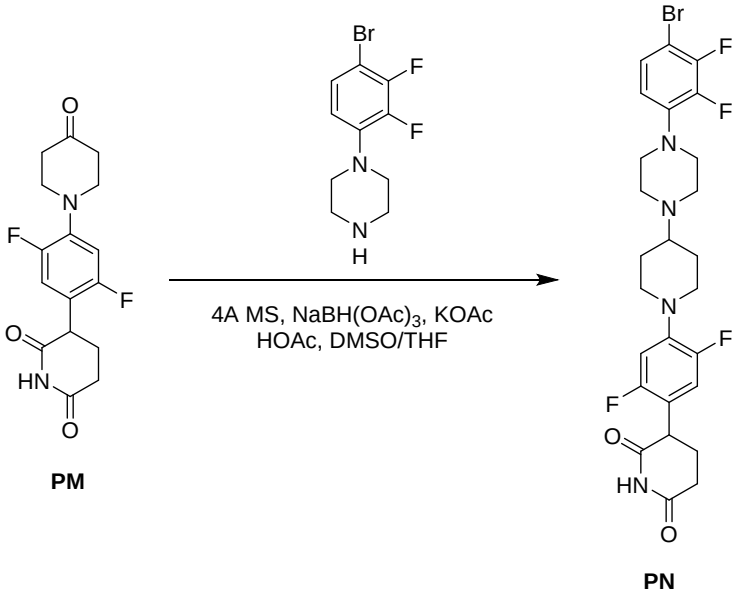
[001285] Se desgasificó una mezcla de 2-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-difluoro-

fenil]acetato de etilo (3.30 g, 9.67 mmol), prop-2-enamida (824 mg, 11.6 mmol, CAS# 9003-05-8), tBuOK (1 M, 11.60 mL) en DMF (30 mL) y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó añadiendo HCl 1M (30 mL), se filtró para dar una torta de filtración como el compuesto del título (3.4 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z 367.2* $(M+H)^+$.

[001286] Paso 3 - 3-(2,5-Difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001287] A una solución de 3-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2,5-difluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (3.3 g, 9.0 mmol) se añadió HCOOH (16 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/1 a EA/THF=2/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 33 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.0 $(M+H)^+$.

[001288] 3-(4-(4-(4-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)piperidin-1-il)-2,5-difluorofenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio PN)

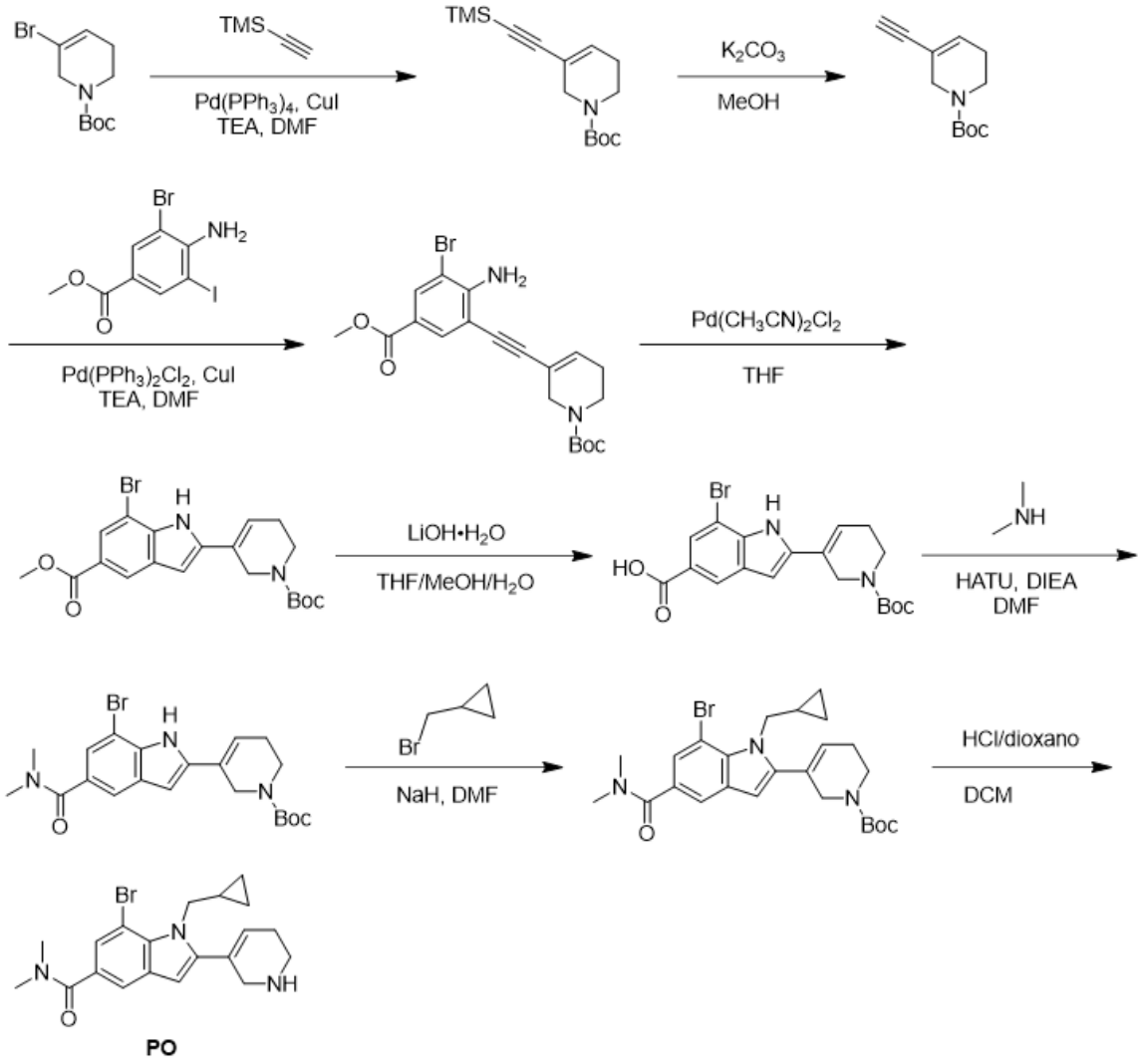


PM **PN**

[001289] A una solución de 3-[2,5-difluoro-4-(4-oxo-1-piperidil)fenil]piperidina-2,6-diona (400 mg, 1.24 mmol, Intermedio PM) y 1-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)piperazina (584 mg, 1.86 mmol, HCl) en THF (4 mL) y DMSO (4 mL) se añadieron tamices moleculares 4Å (1.24 mmol), HOAc (224 mg, 3.72 mmol) y KOAc (365 mg, 3.72 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. A continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (789 mg, 3.72 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar un residuo. Al residuo se le añadió (DMF:FA=100:4), después se filtró para dar la solución. A la solución se añadió solución saturada.

$NaHCO_3$ para ajustar el pH a 7-8, después se filtró. La torta de filtración se secó para dar el compuesto del título (250 mg, 35 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 585.2 $(M+H)^+$.

[001290] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio PO)



PO

[001291] Paso 1 - Terc-butilo 3-((trimetilsilil)etinil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001292] A una solución de terc-butil 5-bromo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (13 g, 50 mmol, CAS # 1415841-82-5) y etinil(trimetil)silano (48.7 g, 496 mmol, CAS # 1066-54-2) en DMF (150 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (5.73 g, 4.96 mmol), CuI (944 mg, 4.96 mmol) y TEA (15.1 g, 149 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in*

vacuo para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (11 g, 71 % de rendimiento) como aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.29 - 6.16 (m, 1H), 3.81 (a d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.36 (t a, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.18 - 0.12 (m, 9H).

[001293] Paso 2 - Terc-butilo 3-etinil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001294] A una solución de terc-butilo 5-(2-trimetilsililetinil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (11 g, 39 mmol) en MeOH (120 mL) se añadió K_2CO_3 (16.3 g, 118 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0) para dar el compuesto del título (6.6 g, 77 % de rendimiento) como aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.25 (s, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.37 (t a, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[001295] Paso 3 - Terc-butilo 3-((2-amino-3-bromo-5-(metoxicarbonil)fenil)etinil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001296] A una solución de terc-butilo 5-etinil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (6.60 g, 31.8 mmol) y 4-amino-3-bromo-5-yodo-benzoato de metilo (12.5 g, 35.0 mmol, CAS# 1240113-86-3) en DMF (100 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.24 g, 3.18 mmol), CuI (728 mg, 3.82 mmol) y TEA (16.1 g, 159 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para dar el compuesto del título (9 g, 62 % de rendimiento) como aceite marrón. LC-MS (ESI+) m/z 457.1 (M+Na).

[001297] Paso 4 - 7-bromo-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo

[001298] A una solución de terc-butilo 5-[2-(2-amino-3-bromo-5-metoxicarbonil-fenil)etinil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (9 g, 21 mmol) en THF (120 mL) se añadió $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (2.68 g, 10.3 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=2/1) para dar el compuesto del título (6.4 g, 68 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.53 - 11.47 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[001299] Paso 5 - Ácido 7-bromo-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxílico

[001300] A una solución de 7-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (6.4 g, 15 mmol) en THF (80 mL) MeOH (20 mL) y H_2O (20 mL) se añadió LiOH•H2O (1.54 g, 36.8 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con HCl (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (6.9 g) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 421.1 (M+H) +.

[001301] Paso 6 - Terc-butilo 3-(7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001302] A una solución de ácido 7-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-1H-indol-5-carboxílico (1.8 g, 4.3 mmol) en DMF (15 mL) se añadió HATU (1.79 g, 4.70 mmol), DIEA (2.76 g, 21.4 mmol, 3.72 mL) y N-metilmetanamina (418.09 mg, 5.13 mmol, HCl, CAS# 124-40-3). Una vez completada, la mezcla se trituró con agua (100 mL) y se filtró para dar el compuesto del título (1.7 g, 87 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 448.1 (M+H) +.

[001303] Paso 7 - Terc-butilo 3-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

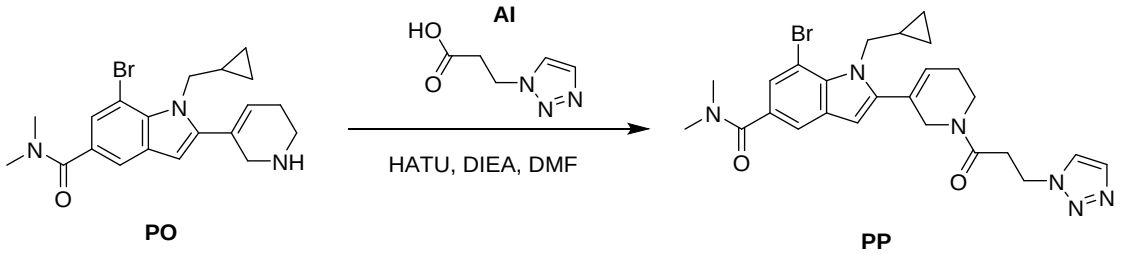
[001304] A una solución de terc-butilo 5-[7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.7 g, 3.8 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NaH (227 mg, 5.69 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en atmósfera de N_2 a 0 °C, después se añadió KI (63.0 mg, 379 μmol) y bromometilciclopropano (768 mg, 5.69 mmol, CAS# 7051-34-5). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo/diclorometano (3×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/THF=2/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 61 % de rendimiento) como aceite amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 6H), 2.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), -0.01 (c, *J* = 4.8 Hz, 2H).

[001305] Paso 8 - 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida

[001306] A una solución de terc-butilo 5-[7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)indol-

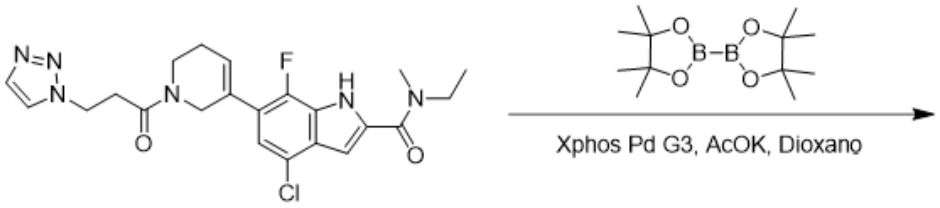
2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (1.2 g, 2.4 mmol en DCM (12 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 15 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y dar el compuesto del título (1.3 g, HCl) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 402.1 $(M+H)^+$.

[001307] 2-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-1H-indol-5-carboxamida (Intermedio PP)

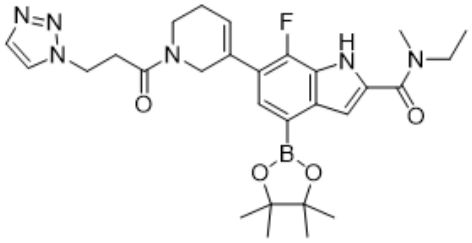


[001308] A una solución de ácido 3-(triazol-1-il)propanoico (502 mg, 3.56 mmol, Intermedio AI) en DMF (13 mL) se añadió HATU (1.24 g, 3.26 mmol), DIEA (1.91 g, 14.8 mmol) y 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)indol-5-carboxamida (1.3 g, 3.0 mmol, Intermedio PO). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/THF=2/1) para dar el compuesto del título (1.34 g, 65 % de rendimiento) como aceite amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 525.2 (M+H) +.

[001309] 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N-etil-7-fluoro-N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio PQ)



NM

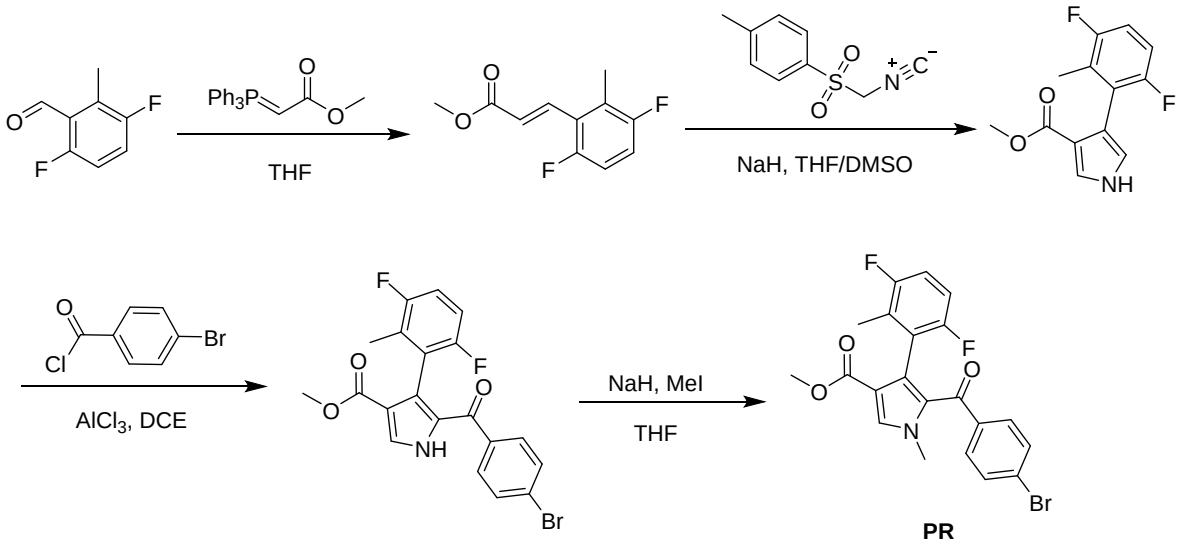


PQ

[001310] Una mezcla de 4-cloro-N-etil-7-fluoro-N-metil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (2 g, 3 mmol, Intermedio NM), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.44 g, 5.67 mmol, CAS# 73183-34-3), XPhos Pd G_3 (239.78 mg, 283.28 μmol) y AcOK (834.04 mg, 8.50 mmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces a 20 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA:THF=40/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 69 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 551.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.14 - 12.03 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 4H), 2.26 (s, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 12H), 1.22 - 1.16 (m, 3H).

[001311] Los cuatro compuestos siguientes se sintetizaron como se describe en la solicitud de patente número PCT/US2023/077741.

[001312] 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (Intermedio PR)



PR

[001313] Paso 1 - (*E*)-3-(3,6-difluoro-2-metilfenil)acrilato de metilo

[001314] Una solución de 3,6-difluoro-2-metilbenzaldehído (5.00 g, 32.0 mmol, CAS# 1378525-21-3) y 2-(trifenil-lambda5-fosfanilideno)acetato de metilo (12.85 g, 38.43 mmol) en THF (60 mL) se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla resultante se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (8:1) para obtener el compuesto del título (6.30 g, 93 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.27-7.11 (m, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.4, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

[001315] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001316] A una solución agitada de (*E*)-3-(3,6-difluoro-2-metilfenil)acrilato de metilo (13.00 g, 61.26 mmol) y TosMIC (15.64 g, 80.12 mmol) en THF (70 mL) y DMSO (70 mL) se añadió NaH (2.31 g, 96.1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a rt. Una vez completada, la reacción se apagó con agua/hielo a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1), para obtener el compuesto del título (16.00 g, 80 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 252.1.

[001317] Paso 3 - 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de

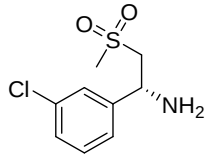
metilo

[001318] A una mezcla agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (2.5 g, 9.9 mmol) y AlCl3 (3.98 g, 29.9 mmol) en DCE (100 mL) se añadió cloruro de 4-bromo-benzoilo (2.62 g, 11.9 mmol) en porciones a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 50 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (15:1), para obtener el compuesto del título (3.5 g, 81 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 434.9.

[001319] Paso 4 - 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

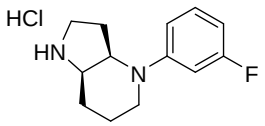
[001320] A una mezcla agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (3.4 g, 7.8 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (0.63 g, 16 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en porciones a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a rt en atmósfera de N_2. A la mezcla anterior se añadió CH_3I (1.67 g, 11.7 mmol) gota a gota durante 2 minutos a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas más a rt. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L, NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 50 % B) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg, 23 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 6.78-6.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 447.1.

[001321] (R)-1-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonil)etan-1-amina (Intermedio PS)



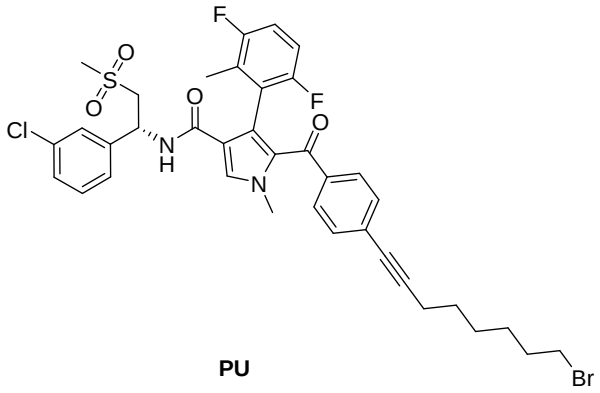
PS

[001322] Clorhidrato de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (Intermedio PT)



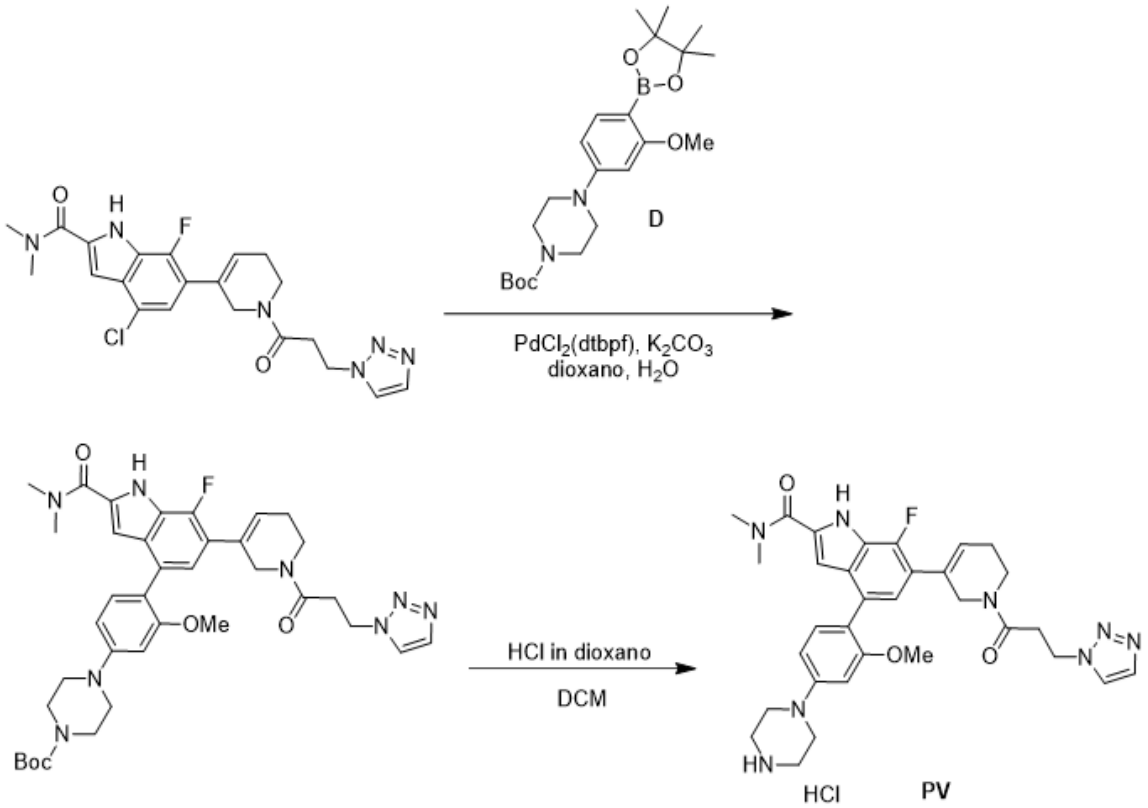
PT

[001323] 5-[4-(8-Bromooct-1-in-1-il)benzoil]-N-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio PU)



PU

[001324] 7-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil]-N,N-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio PV)



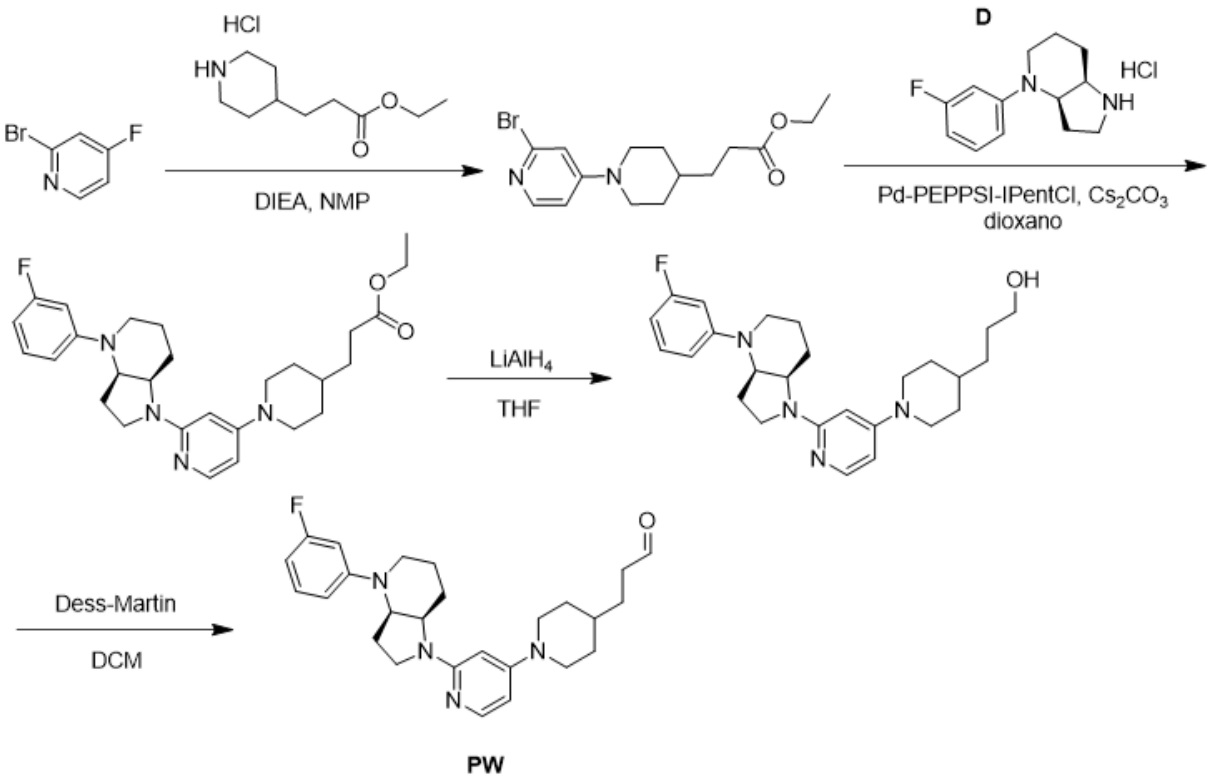
[001325] Paso 1 - Terc-butilo 4-{4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-4-il]-3-metoxifenil}piperazina-1-carboxilato

[001326] A una solución agitada de 4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida (700 mg, 1.57 mmol, sintetizada mediante el Paso 1 del Intermedio AK) y terc-butilo 4-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (789.85 mg, 1.888 mmol, Intermedio D) en 1,4-dioxano (10 mL)/H_2O (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (434.90 mg, 3.146 mmol) y Pd(DtBPF)Cl_2 (102.55 mg, 0.157 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 52 % a 82 % en 25 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 60 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (580 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.49 – 9.40 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 6.64 – 6.61 (m, 1H), 6.21 – 6.10 (m, 1H), 4.86 – 4.77 (m, 2H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.32 – 3.22 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 9H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 701.5.

[001327] Paso 2 - Clorhidrato 7-Fluoro-4-[2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil]-N,N-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida

[001328] A una solución agitada de terc-butilo 4-{4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-4-il]-3-metoxifenil}piperazin-1-carboxilato (580 mg, 0.828 mmol) en DCM (6 mL) se añadió HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (6 mL, 24 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con Et_2O (15 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (600 mg) como sólido naranja. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 601.6.

[001329] 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propanal (Intermedio PW)



[001330] Paso 1 - 3-[1-(2-bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]propanoato de etilo

[001331] A una solución agitada de clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)propanoato de etilo (2 g, 9 mmol, CAS# 473987-06-3) y DIEA (3.50 g, 27.1 mmol) en NMP (20 mL) se añadió 2-bromo-4-fluoropiridina (1.59 g, 9.02 mmol, CAS# 357927-50-5) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a 130 °C en atmósfera de aire. Al terminar, se añadió H_2O (40 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH4HCO3), gradiente del 36 % al 66 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 65 % B) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (700 mg, 23 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =341.1.

[001332] Paso 2 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propanoato de etilo

[001333] A una solución agitada de clorhidrato de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (526.67 mg, 2.051 mmol, Intermedio PT) y 3-[1-(2-bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]propanoato de etilo (700 mg, 2.05 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (1.34 g, 4.10 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina o-picolina (172.55 mg, 0.205 mmol) a tempertatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez

completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % TFA), gradiente del 35 % al 65 % en 30 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 51 % B) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (850 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo pardo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =481.4.

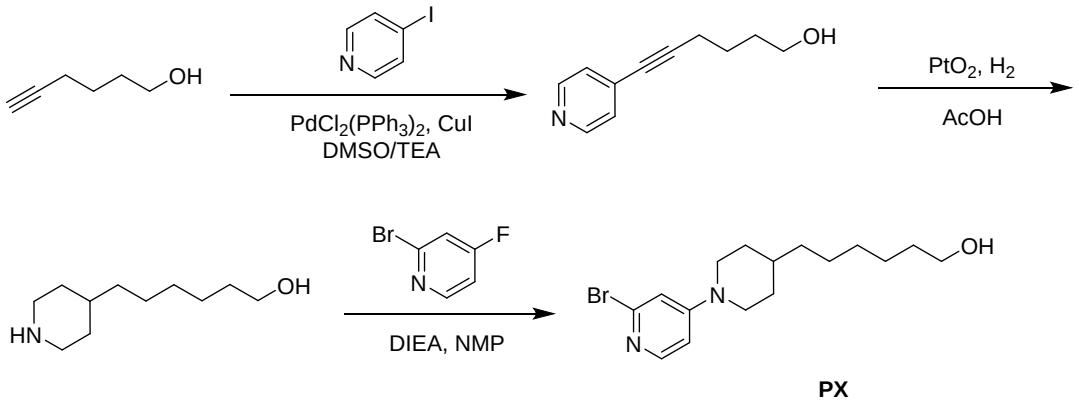
[001334] Paso3 - 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propan-1-ol

[001335] A una solución agitada de 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propanoato de etilo (850 mg, 1.77 mmol) en THF (0.5 mL) se añadió LiAlH4 (1.77 mL, 3.54 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la reacción se apagó con solución saturada. NH4Cl (aq.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (700 mg, 90 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =439.4.

[001336] Paso 4 - 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propanal

[001337] A una solución agitada de 3-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)propan-1-ol (500 mg, 1.14 mmol) en DCM (10 mL) se añadió acetato de 1,1-bis(acetiloxi)-3-oxo-3H-1lambda5,2-benciodaoxol-1-ilo (725.29 mg, 1.710 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en Agua (0.1% CH_3COOH), gradiente de 40 % a 70 % en 30 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 56 % B) y se concentró a presión reducida. El producto bruto (400 mg) se purificó por TLC preparativa (CH2Cl2 / MeOH 5:1) para obtener el compuesto del título (95 mg, 19 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =437.2.

[001338] 6-[1-(2-Bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]hexan-1-ol (Intermedio PX)



PX

[001339] Paso 1 - 6-(Piridin-4-il)hex-5-in-1-ol

[001340] A una mezcla agitada de hex-5-in-1-ol (5 g, 50 mmol) y PPTS (2.56 g, 10.2 mmol) en DCM (100 mL) se añadió dihidropirano (17.14 g, 203.8 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 600mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x1 l) y se secaron sobre Na_2SO_4anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO (20mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 5 % - 50 % B en 40 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 25 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (5 g, 56 % de rendimiento) como un aceite negro. 1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8.74 (s, 2H), 7.31 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.73 (h, J = 3.4 Hz, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 4H).LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ =176.2.

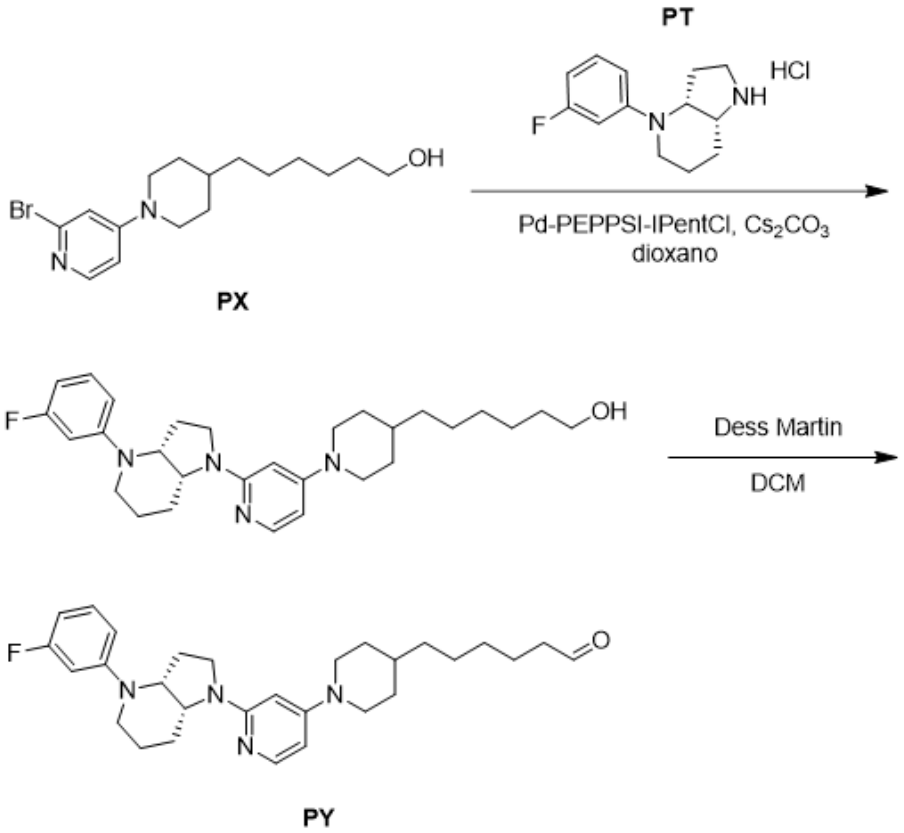
[001341] Paso 2 - 6-(Piperidin-4-il)hexan-1-ol

[001342] A una solución agitada de 6-(piridin-4-il)hex-5-in-1-ol (4 g, 20 mmol) en AcOH (100 mL) se añadió PtO_2 (0.52 g, 2.28 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (5x30 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla se basificó a pH = 10 con Na_2CO_3 (aq.) saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (6 x 300mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x1000 ml), se secaron sobre Na2SO4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3.1 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.09 – 1.84 (m, 1H), 1.40 – 0.98 (m, 15H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 186.2.

[001343] Paso 3 - 6-[1-(2-Bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]hexan-1-ol

[001344] A una solución agitada de 6-(piperidin-4-il)hexan-1-ol (3 g, 20 mmol) y DIEA (6.28 g, 48.6 mmol) en NMP (20 mL) se añadió 2-bromo-4-fluoropiridina (3.42 g, 19.4 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 130 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 75 % B en 40 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 55 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (3.1 g, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 – 6.46 (m, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 3H), 1.75 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.64 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 5H), 1.30 – 1.11 (m, 3H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ =342.0.

[001345] 6-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)hexanal (Intermedio PY)



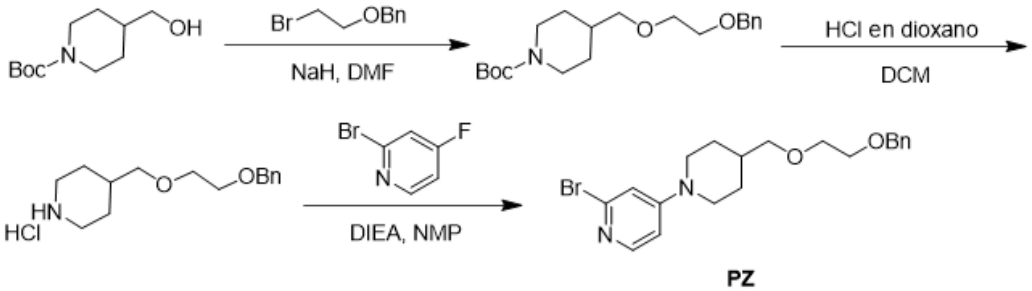
[001346] Paso 1 - 6-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)hexan-1-ol

[001347] A una solución agitada de 6-[1-(2-bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]hexan-1-ol (500 mg, 2 mmol, Intermedio PX) y clorhidrato de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (376.14 mg, 1.465 mmol, Intermedio PT) en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió {1,3-bis[2,6-bis(pentan-3-il)fenil]-4,5-dicloro-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il}dicloro(2-metil-1lambda4-piridin-1-il)paladio (123.23 mg, 0.147 mmol) y Cs_2CO_3 (1431.99 mg, 4.395 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el título (277 mg, 39 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 13.23 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.75 – 6.66 (m, 1H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 6.56 – 6.50 (m, 1H), 6.32 – 6.26 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 (s, 0H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 1H), 4.07 – 3.85 (m, 3H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.35 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.26 – 2.03 (m, 2H), 1.87 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.80 – 1.54 (m, 3H), 1.45 – 1.18 (m, 11H).19F RMN (377 MHz, CDCl3) δ -74.96, -75.11, -75.60, -112.03. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 481.25.

[001348] Paso 2 - 6-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)hexanal

[001349] A una solución agitada de 6-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)hexan-1-ol (277 mg, 0.576 mmol) en DCM (3 mL) se añadió Dess-Martin periodinano (733.27 mg, 1.728 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 / MeOH 8:1) para obtener el compuesto del título (95 mg, 34 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 479.5.

[001350] 4-(4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidin-1-il)-2-bromopiridina (Intermedio PZ)



[001351] Paso Terc-butilo 1 - 4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidina-1-carboxilato

[001352] A una solución agitada de terc-butilo 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato (4.5 g, 21

mmol) en DMF (45 mL) se añadió NaH (1.25 g, 31.4 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió [(2-bromoetoxi)metil]benceno (4.95 g, 23.0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas más a rt. Una vez completada, la reacción se apagó con NH_4Cl saturado (ac.) a 0 °C. El residuo se disolvió en agua (120 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % TFA), gradiente del 50 % al 70 % en 10 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 63 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (2.1 g, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.41 – 7.29 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 4H), 3.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.23 – 1.08 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H - 56)]^+$= 294.1.

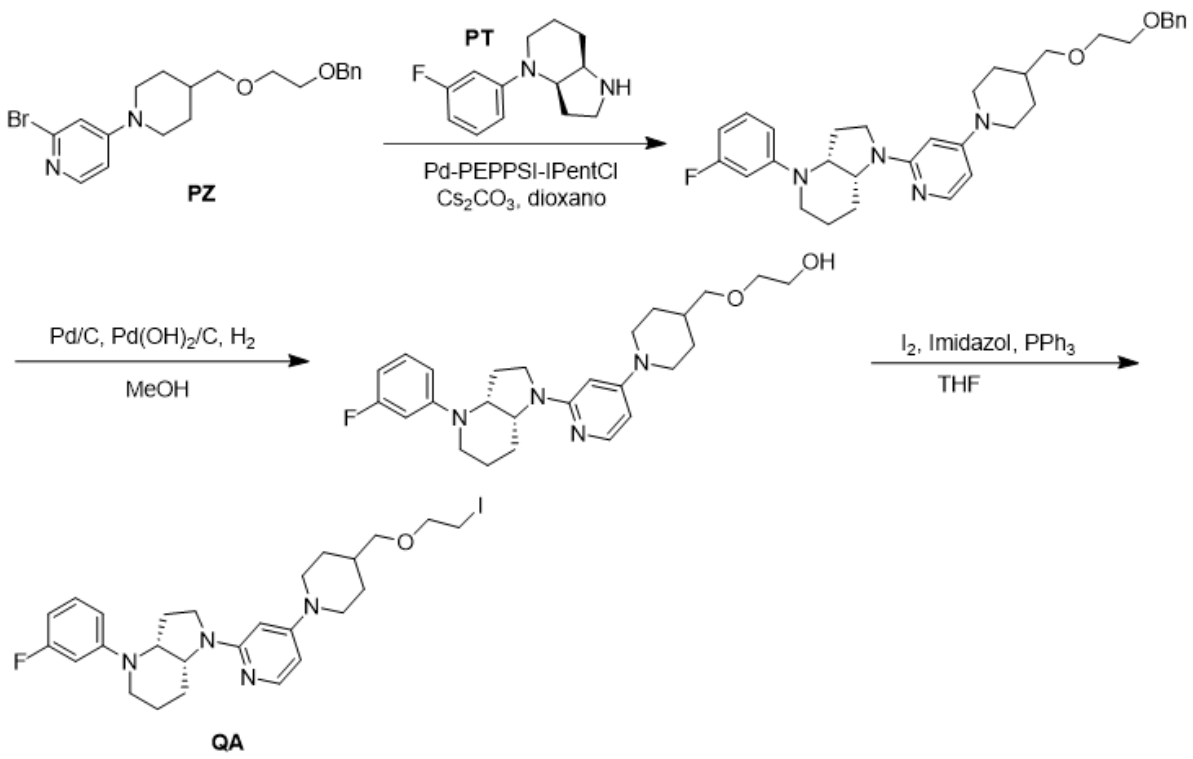
[001353] Paso 2 - Clorhidrato de 4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidina

[001354] A una solución agitada de *terc*-butilo 4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidina-1-carboxilato (2.1 g, 6.0 mmol) en DCM (15 mL) se añadió HCl 4 M (gas) en 1,4-dioxano (15 mL, 60 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con Et_2O (30 mL) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.8 g) como sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.50 (d, *J* = 132.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.50 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 250.2.

[001355] Paso 3 - 4-(4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidin-1-il)-2-bromopiridina

[001356] A una solución agitada de clorhidrato de 4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidina (1.8 g, 6.3 mmol) en NMP (15 mL) se añadió 2-bromo-4-fluoropiridina (1.33 g, 7.56 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 130 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en Agua (10mmol/L NH_4HCO_3), gradiente del 40 % al 70 % en 30 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 67 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener como compuesto del título (2.1 g, 82 % de rendimiento) un aceite amarillo pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 3H), 1.38 – 1.23 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 405.2; LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H + 2)]^+$= 407.2.

[001357] 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-{4-[(2-yodoetoxi)metil]piperidin-1-il}piridina (Intermedio QA)



[001358] Paso1 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidin-1-il)piridina

[001359] A una solución agitada de 4-(4-{[2-(benciloxi)etoxi]metil}piperidin-1-il)-2-bromopiridina (1.10 g, 2.72 mmol, intermedio PZ) y (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (500 mg, 2.27 mmol, Intermedio PT) en 1,4-dioxano (10 mL), se añadieron Cs_2CO_3 (2.22 g, 6.81 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (286.38 mg, 0.340 mmol) a rt en atmósfera de aire.

La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1% TFA), gradiente del 30 % al 60 % en 30 min; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 52 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (720 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 5H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 6.73 – 6.66 (m, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 6.58 – 6.49 (m, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H),

3.50 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.11 – 1.91 (m, 6H), 1.78 – 1.64 (m, 1H), 1.42 – 1.26 (m, 4H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 545.25.

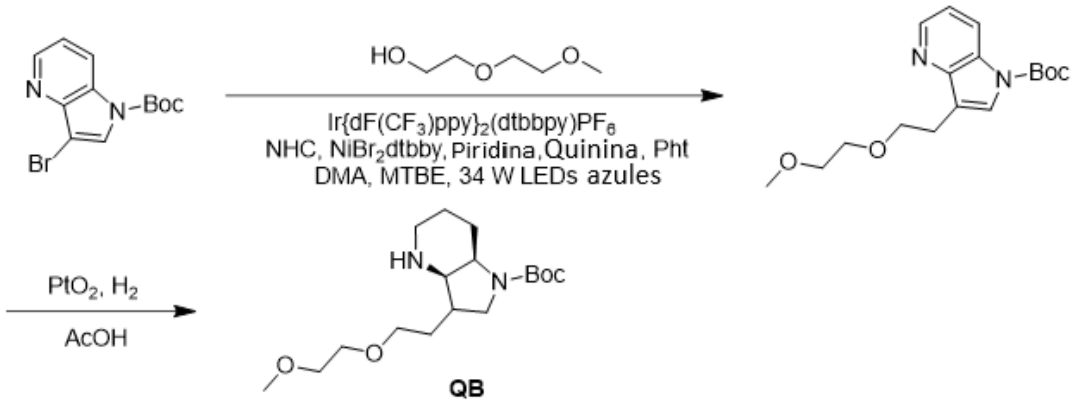
[001360] Paso2 - 2-[(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]etanol

[001361] A una solución de 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(4-{[2-(benzoxi)etoxi]metil}piperidin-1-il)piridina (720 mg, 1.32 mmol) en 2 mL de MeOH se añadió Pd/C (100 mg) y $Pd(OH)_2$/C (100 mg) en un depósito a presión. La mezcla se hidrogenó a rt bajo 30 psi de presión de hidrógeno durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 13.50 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.26 – 2.04 (m, 3H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 4H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 455.2.

[001362] Paso3 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-{4-[(2-yodoetoxi)metil]piperidin-1-il}piridina

[001363] A una solución agitada de 2-[(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]etanol (100 mg, 0.22 mmol) en THF (2 mL) se añadieron PPh_3 (144.25 mg, 0.550 mmol) e Imidazol (37.44 mg, 0.550 mmol) a rt en atmósfera de aire. A la mezcla anterior se añadió I_2 (139.58 mg, 0.550 mmol) a rt y la mezcla se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 / MeOH 8:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 565.2.

[001364] *Terc*-butilo (3aR,7aR)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato (Intermedio QB)



[001365] Paso 1 - *Terc*-butilo 3-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato

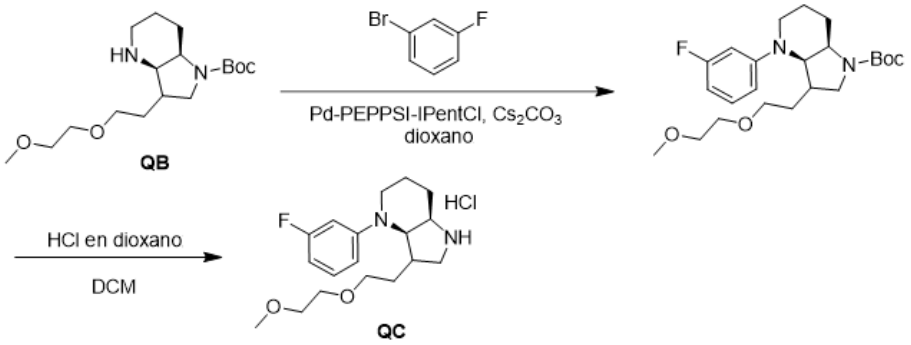
[001366] A una solución agitada de éter metílico de diglicol (1.82 g, 15.144 mmol) en 2-metoxi-2-metilpropano (10 mL) se añadió tetrafluoroborato de 5,7-di-*terc*-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio (5.99 g, 15.1 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió piridina (0.80 g, 10 mmol) gota a gota a rt y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales a rt. Después se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtración con TBME (1 mL) y se recogió el filtrado. A la solución anterior se añadieron *terc*-butilo 3-bromopirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato (3 g, 10 mmol, CAS# 192189-15-4), 8,8-dibromo-4,12-di-*terc*-butilo-7lambda4,9lambda4-diaza-8-nickelatriciclo[7.4.0.0^{2,7}]trideca-1(13),2,4,6,9,11-hexaeno (0.25 g, 0.51 mmol), 1-azabiciclo[2.2.2]octano (1.96 g, 17.7 mmol) y 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (0.30 g, 2.0 mmol) en DMA (10 mL) a rt. El vial se agitó a una tasa de 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm a una intensidad luminosa del 100 % con una velocidad máxima del ventilador de 1500 rpm en un fotorreactor integrado PennOC durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 80 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 80 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (2 g, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 321.2$.

[001367] Paso 2 - *Terc*-butilo (3a*R*,7a*R*)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato

[001368] A una solución de *terc*-butilo 3-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (2 g, 6 mmol) en AcOH (20 mL) se añadió PtO_2 (708.77 mg, 3.121 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El sistema de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, después se hidrogenó bajo globo de H_2 (~1 atm) a rt durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el PtO_2 se filtró a través de celita y la

torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 50 mL). El filtrado correspondiente se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se basificó a pH 9 con Na_2CO_3 (aq.) saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.1 g, 54 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 329.3$.

[001369] Clorhidrato de (3a*R*,7a*R*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio QC)



[001370] Paso 1 - *Terc*-butilo (3a*R*,7a*R*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato

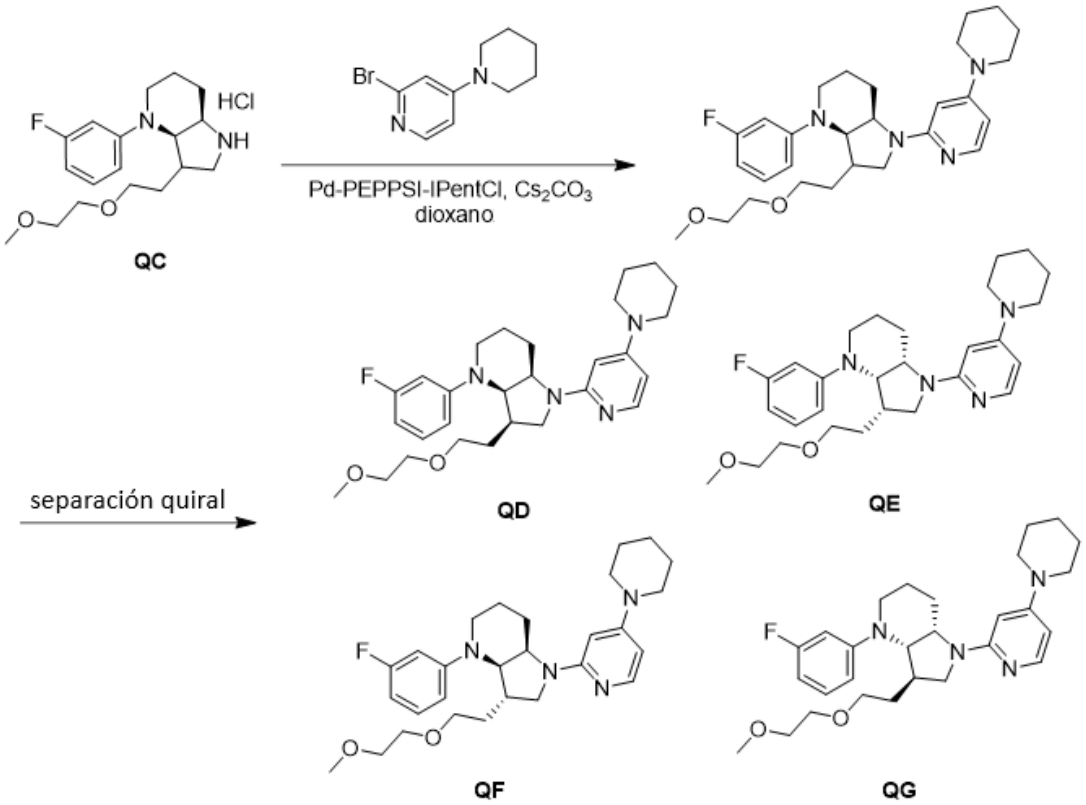
[001371] A una solución agitada de *terc*-butilo (3a*R*,7a*R*)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato (1.1 g, 3.4 mmol, Intermedio QB) y *M*-bromofluorobenceno (0.88 g, 5.02 mmol) en dioxano (10 mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina (0.28 g, 0.34 mmol) y Cs_2CO_3 (3.27 g, 10.1 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 70 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 65 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (800 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 423.2$.

[001372] Paso 2 - Clorhidrato de (3a*R*,7a*R*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrolo[3,2-*b*]piridina

[001373] A una solución agitada de *terc*-butilo (3a*R*,7a*R*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato (800 mg, 1.89 mmol) en DCM (4 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (4 mL) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó

durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg, 94 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 323.2$.

[001374] 2-[(3*R*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QD) y 2-[(3*S*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QE) 2-[(3*S*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QF) y 2-[(3*S*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QG)



[001375] Paso1 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenilo)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

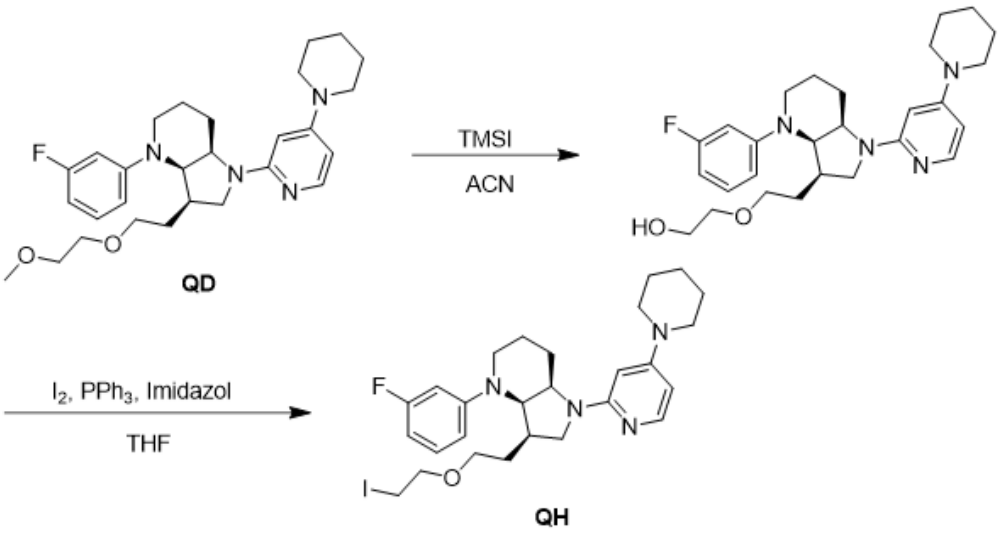
[001376] A una solución agitada de clorhidrato de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-octahidropirrol[3,2-b]piridina (800 mg, 2.23 mmol, Intermedio QC) y 2-bromo-4-(piperidin-1-il)piridina (645.03 mg, 2.675 mmol, CAS# 24255-92-3) en dioxano (10 mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina) (187.51 mg, 0.223 mmol) y Cs_2CO_3 (2.18 g, 6.69 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno.

Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 70 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 58 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (600 mg, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 483.2.

[001377] Paso 2 - 2-[(3*R*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina y 2-[(3S,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina, 2-[(3*R*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001378] 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (1 g, 2.072 mmol) se separó por HPLC (Columna: CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: HEX(0.5 % 2M NH_3-MeOH), Fase móvil B: Hex: DCM=1: 1--HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 20; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 18.202; RT2(min): 26.502; Disolvente de la muestra: EtOH; Volumen de inyección: 1.0 mL; Número De Tiradas: 10) para obtener 2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 10 %) y 2-[(3S,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 10 %), 2-[(3S,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 10 %), 2-[(3*R*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (260 mg, 26 %), y 2-[(3*R*,3a*S*,7a*S*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (70 mg, 7 %), como aceites de color amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 483.2 para todos los isómeros. La estereoquímica absoluta de los compuestos se asignó arbitrariamente.

[001379] 2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QH)



[001380] Paso1 - 2-{2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etoxi}ethanol

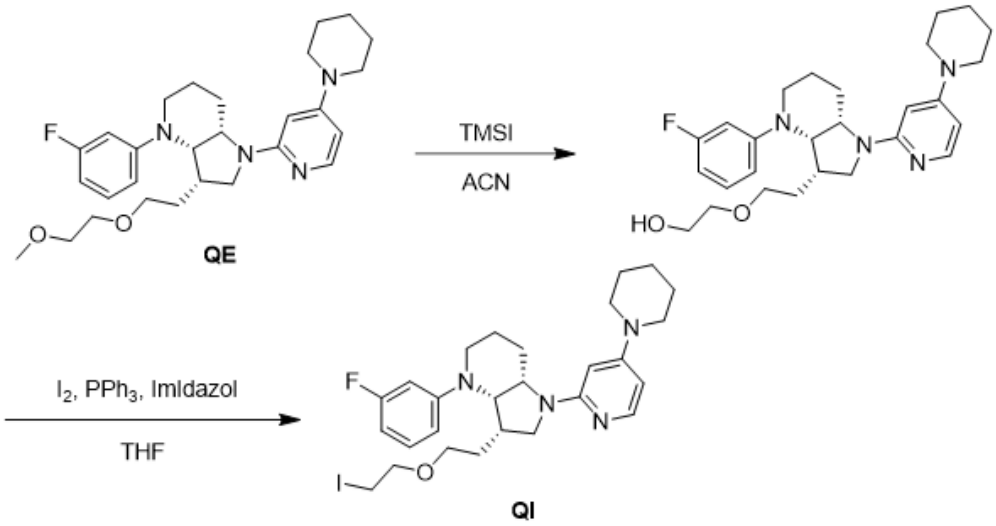
[001381] A una solución agitada de 2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 0.21 mmol) en ACN (4 mL) se añadió TMSI (82.92 mg, 0.414 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (80 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 469.2.

[001382] Paso 2 - 2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001383] A una solución agitada de 2-{2-[(3*R*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol (80 mg, 0.17 mmol) y PPh_3 (67.17 mg, 0.257 mmol) en THF (2 mL) se añadió Imidazol (17.43 mg, 0.257 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0.5 horas a rt. A la mezcla anterior se añadió I_2 (86.66 mg, 0.342 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (50 mg, 51 % de rendimiento)

como sólido marrón claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 579.2.

[001384] 2-[(3*S*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QI)



[001385] Paso1 - 2-{2-[(3*S*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etoxi}etanol

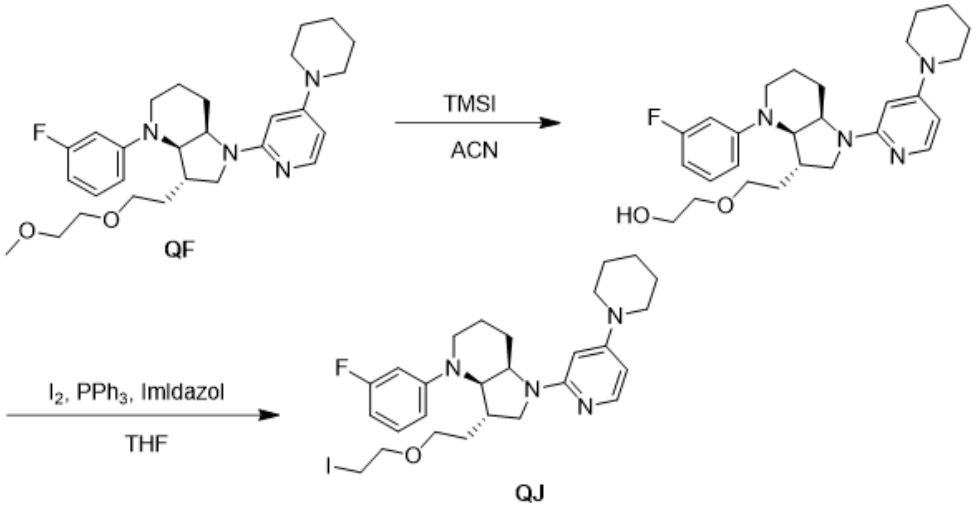
[001386] A una solución agitada de 2-[(3*S*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 0.21 mmol) en ACN (2 mL) se añadió TMSI (124.37 mg, 0.621 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (90 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 469.2.

[001387] Paso2 - 2-[(3*S*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001388] A una solución agitada de 2-{2-[(3*S*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol (90 mg, 0.19 mmol) y PPh_3 (75.56 mg, 0.288 mmol) en THF (2 mL) se añadió Imidazol (19.61 mg, 0.288 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió I_2 (97.49 mg, 0.384 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa

(Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (80 mg, 72 % de rendimiento) como sólido marrón claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 579.2.

[001389] 2-[(3*S*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QJ)



[001390] Paso1 - 2-{2-[(3*S*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol

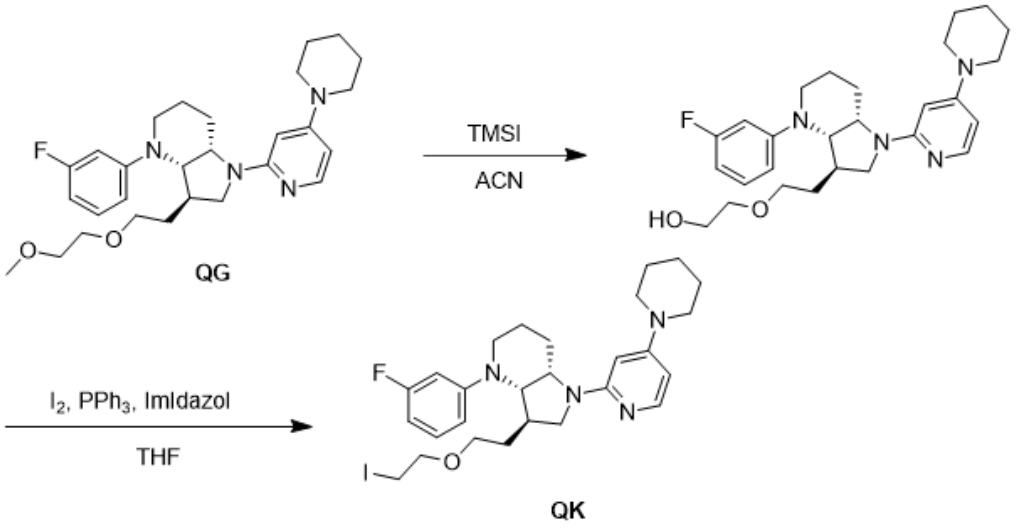
[001391] A una solución agitada de 2-[(3*S*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 0.21 mmol, Intermedio QF) en ACN (2 mL) se añadió TMSI (82.92 mg, 0.414 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (80 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 469.2.

[001392] Paso2 - 2-[(3*S*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001393] A una solución agitada de 2-{2-[(3*S*,3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol (80 mg, 0.17 mmol) y PPh_3 (67.17 mg, 0.257 mmol) en THF (2 mL) se añadió Imidazol (17.43 mg, 0.257 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0.5 horas a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió I_2 (86.66

mg, 0.342 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (60 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 579.2$.

[001394] 2-[(3*R*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QK)



[001395] Paso1 - 2-{2-[(3*R*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol

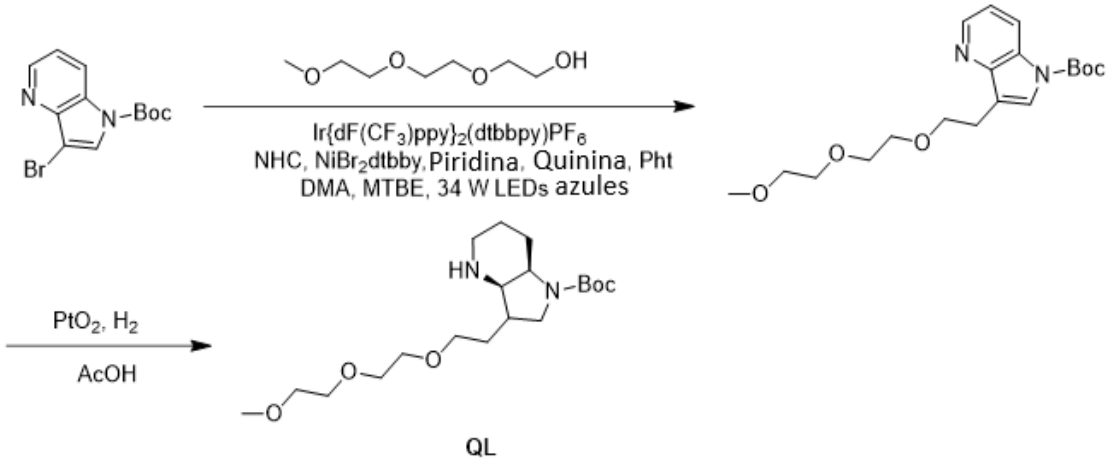
[001396] A una solución agitada de 2-[(3*R*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-metoxietoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (100 mg, 0.21 mmol) en ACN (2 mL) se añadió TMSI (82.92 mg, 0.414 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (80 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 469.2$.

[001397] Paso 2 - 2-[(3*R*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-3-[2-(2-yodoetoxi)etil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001398] A una solución agitada de 2-{2-[(3*R*,3*aS*,7*aS*)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-

il)piridin-2-il]-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-3-il]etoxi}etanol (80 mg, 0.17 mmol) y PPh_3 (67.17 mg, 0.257 mmol) en THF (2 mL) se añadió Imidazol (17.43 mg, 0.257 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 0.5 h a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió I_2 (86.66 mg, 0.342 mmol) a y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 89 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (60 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 579.2.

[001399] Terc-butilo 3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato (Intermedio QL)



[001400] Paso 1 - Terc-butilo 3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxilato

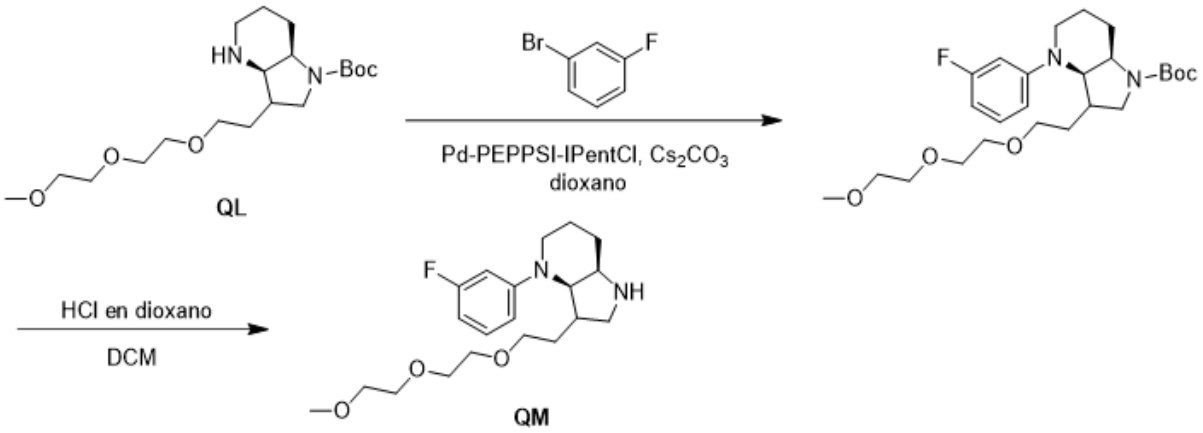
[001401] A una mezcla con agitación de 3-bromopirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 10 mmol) y 5,7-di-terc-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio (6.23 g, 20.2 mmol) en MTBE (10mL) se le añadió piridina (1.06 g, 13.5 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire y la mezcla se agitó durante 30 minutos a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con MTBE (3x3 mL). A la mezcla anterior se añadió metoxitrietilenglicol (3.32 g, 20.2 mmol), piridina (1.06 g, 13.5 mmol) $IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)PF_6$ (0.76 g, 0.67 mmol), 1-azabiciclo[2.2.2]octano (2.25 g, 20.19 mmol), 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (0.40 g, 2.692 mmol), dibromuro de 4,4'-Bis(terc-butil)-2,2'-bipiridiníquel (0.33 g, 0.67 mmol) en porciones durante 30 minutos a rt. El vial se agitó a una tasa de 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm a una intensidad luminosa del 100 % con una velocidad máxima del ventilador de 1500 rpm en un fotorreactor integrado PennOC durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH4HCO3), gradiente de 30 % a 70 %

en 40 min; detector, UV 254 nm; la mezcla resultante se concentró a presión reducida) para obtener el compuesto del título (2.5 mg) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+ = 364.4$.

[001402] Paso 2 - Terc-butilo 3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrol[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato

[001403] A una solución de 3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3.1 g, 8.5 mmol) en 50 mL de AcOH se le añadió PtO_2 (20 %, 1 g) en atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se hidrogenó a rt durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno utilizando un globo de hidrógeno. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 10 con Na_2CO_3 (ac.) saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2 g, 63 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 372.5$.

[001404] (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio QM)



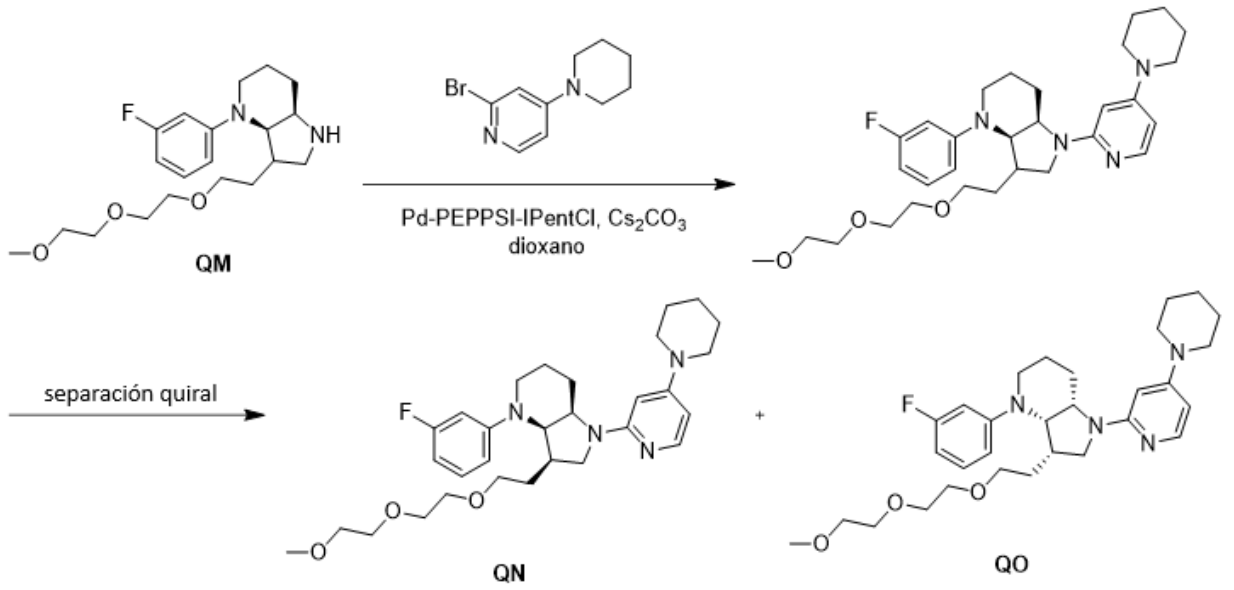
[001405] Paso 1 - Terc-butilo (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato

[001406] A una mezcla agitada de 3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3 mmol, Intermedio QL) y M-bromofluorobenceno (0.70 g, 4.03 mmol) en 1,4-dioxano (12mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (1.75 g, 5.37 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina) (225.81 mg, 0.269 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH2Cl2 / MeOH (12:1), para obtener el compuesto del título (800 mg, 64 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 466.6$.

[001407] Paso 2 - (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrolo[3,2-b]piridina

[001408] A una solución con agitación de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1.72 mmol) en DCM(10mL) se le añadió gota a gota HCl (gas) en 1,4-dioxano (10 mL) a rt en atmósfera de aire y la mezcla se agitó durante 1 h a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg) como sólido marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + 1)]^+ = 366.5$.

[001409] (3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio QN) y (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio QO)



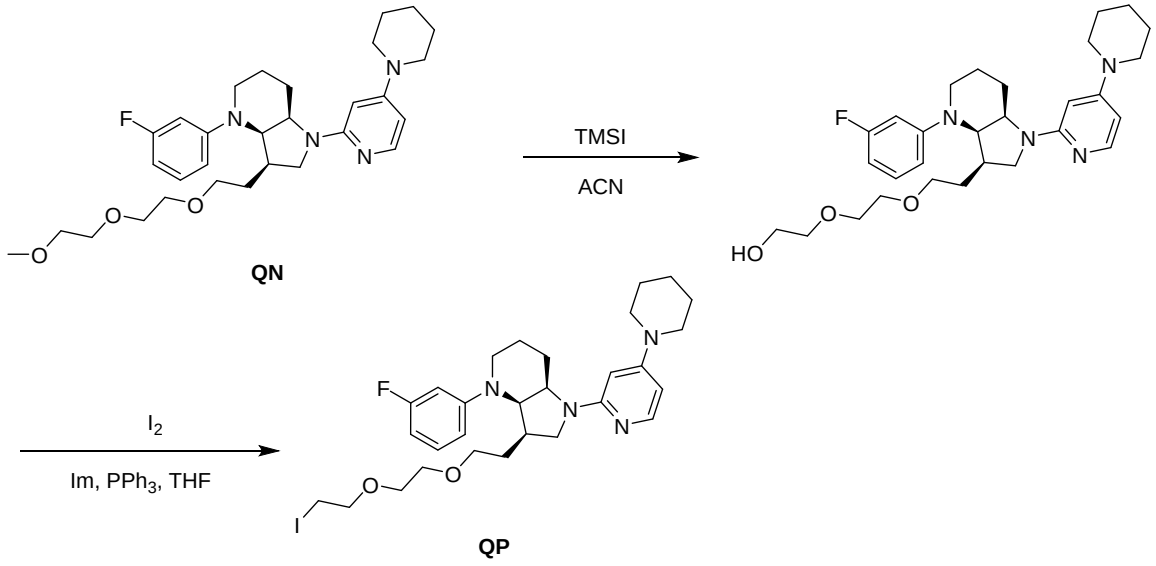
[001410] Paso1 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001411] A una mezcla agitada de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-octahidropirrol[3,2-b]piridina (800 mg, 2.18 mmol, Intermedio QM) y 2-bromo-4-(piperidin-1-il)piridina (631.65 mg, 2.620 mmol) en 1,4-dioxano(10mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl 2-metilpiridina (o-picolina) (183.62 mg, 0.218 mmol) y Cs_2CO_3 (2.13 g, 6.55 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (400 mg, 35 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 526.7$.

[001412] Paso 2 - (3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

[001413] 4-(3-Fluorofenil)-3-(2-(2-metoxietoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (1 g, 2 mmol) se separó por SFC (CHIRALPAK ID, 2*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: Hex(0.5 % 2M NH_3-MeOH)--HPLC, Fase móvil B: EtOH: DCM=1: 1--HPLC; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: isocrático 30; Longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 7.083; RT2(min): 10.31; Disolvente de la muestra: MeOH: DCM=1: 1 HPLC; Volumen de inyección: 0.5 mL; Número De Tiradas: 20) para obtener el primer isómero de elución (3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (300 mg, 54 %) y el segundo isómero de elución (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (290 mg, 52 %) como aceites de color amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 527.4. La estereoquímica absoluta de los diastereómeros se asignó arbitrariamente.

[001414] 2-[(3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QP)



[001415] Paso1 - 2-(2-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il]etoxi}etoxi)etanol

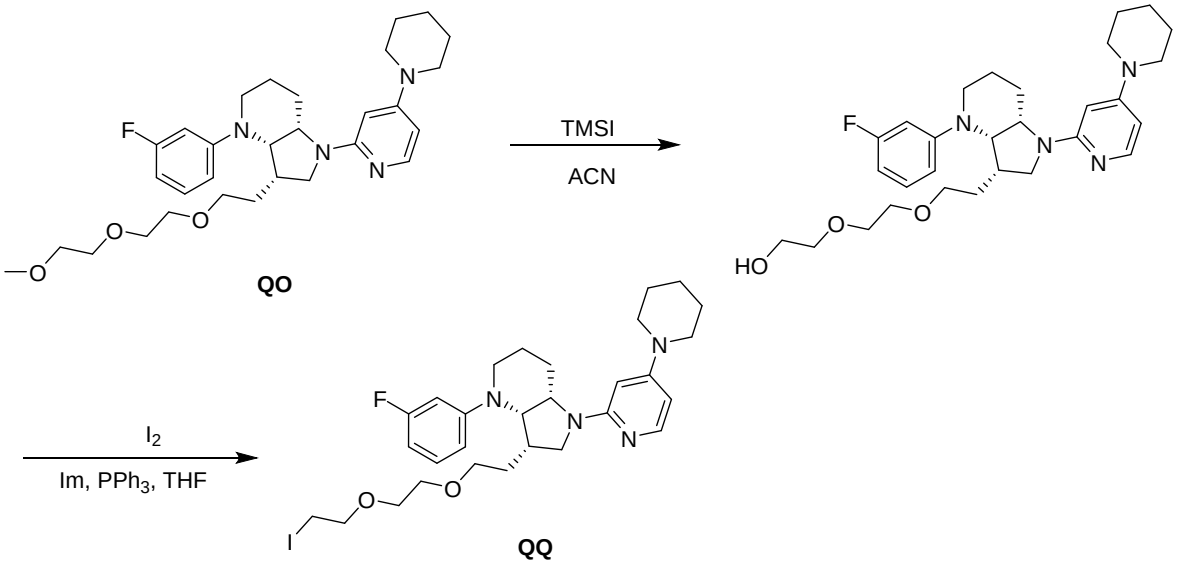
[001416] A una solución con agitación de 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina (300 mg, 0.57 mmol) en CAN (5mL) se añadió TMSI (569.86 mg, 2.850 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 24 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la reacción se

apagó con agua a rt. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD 19*250 mm, 5m; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 58 % B a 68 % B en 10 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8.55 y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (150 mg, 51 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 512.7$.

[001417] Paso2 - 2-[(3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-3-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etil}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridina

[001418] A una mezcla con agitación de 2-(2-{2-[(3R,3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-1-[4-(piperidin-1-il)piridin-2-il]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il]etoxi}etoxi)etanol (200 mg, 0.39 mmol) e imidazol (39.84 mg, 0.585 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron PPh_3 (153.49 mg, 0.585 mmol) e I_2 (148.52 mg, 0.585 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la reacción se apagó con solución saturada. Na_2SO_5 (ac.) a rt. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeOH en Agua (10mmol/l NH4HCO3), gradiente de 50 % a 90 % en 40 min; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (120 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 622.2$.

[001419] (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio QQ)



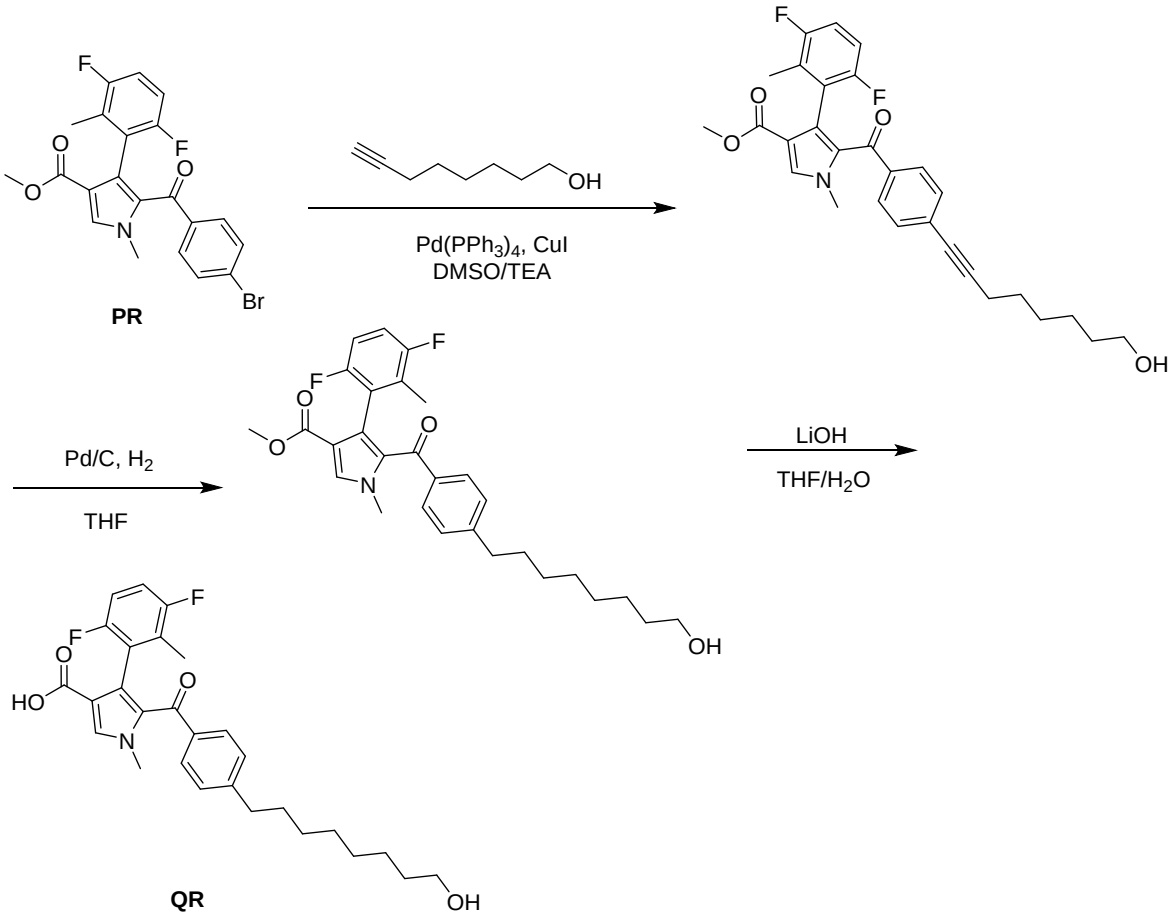
[001420] Paso 1 - 2-(2-(2-((3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)etoxi)etoxi)etano-1-ol

[001421] A una solución con agitación de (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridina (300 mg, 0.57 mmol) en CAN (5mL) se le añadió gota a gota TMSI (569.86 mg, 2.850 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 24 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la reacción se apagó con agua a rt. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD 19*250 mm, 5m; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH4HCO3), Fase móvil B: ACN; Caudal: 20 mL/min; Gradiente: 58 % B a 68 % B en 10 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 8.55 y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (150 mg, 51 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 512.7$.

[001422] Paso 2 - (3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(2-(2-yodoetoxi)etoxi)etil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

[001423] A una mezcla con agitación de 2-(2-(2-((3S,3aS,7aS)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)etoxi)etoxi)etan-1-ol (200 mg, 0.39 mmol) e Imidazol (39.84 mg, 0.585 mmol) en THF (5mL) se le añadieron PPh_3 (153.49 mg, 0.585 mmol) e I_2 (148.52 mg, 0.585 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la reacción se apagó con solución saturada. Na_2SO_5 (ac.) a rt. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x5 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeOH en Agua (10mmol/l NH4HCO3), gradiente de 50 % a 90 % en 40 min; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (120 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 622.2$.

[001424] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (Intermedio QR)



[001425] Paso 1 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioct-1-in-1-il)benzoil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001426] A una solución agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (450 mg, 1.00 mmol, Intermedio PR) y oct-7-in-1-ol (253.38 mg, 2.008 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió TEA (2.5 mL) en porciones a rt. A la mezcla anterior se añadió CuI (38.24 mg, 0.201 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Al terminar, la mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (100 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el compuesto del título (450 mg, 91 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.78-6.67 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.59-1.39 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^-$ =492.2.

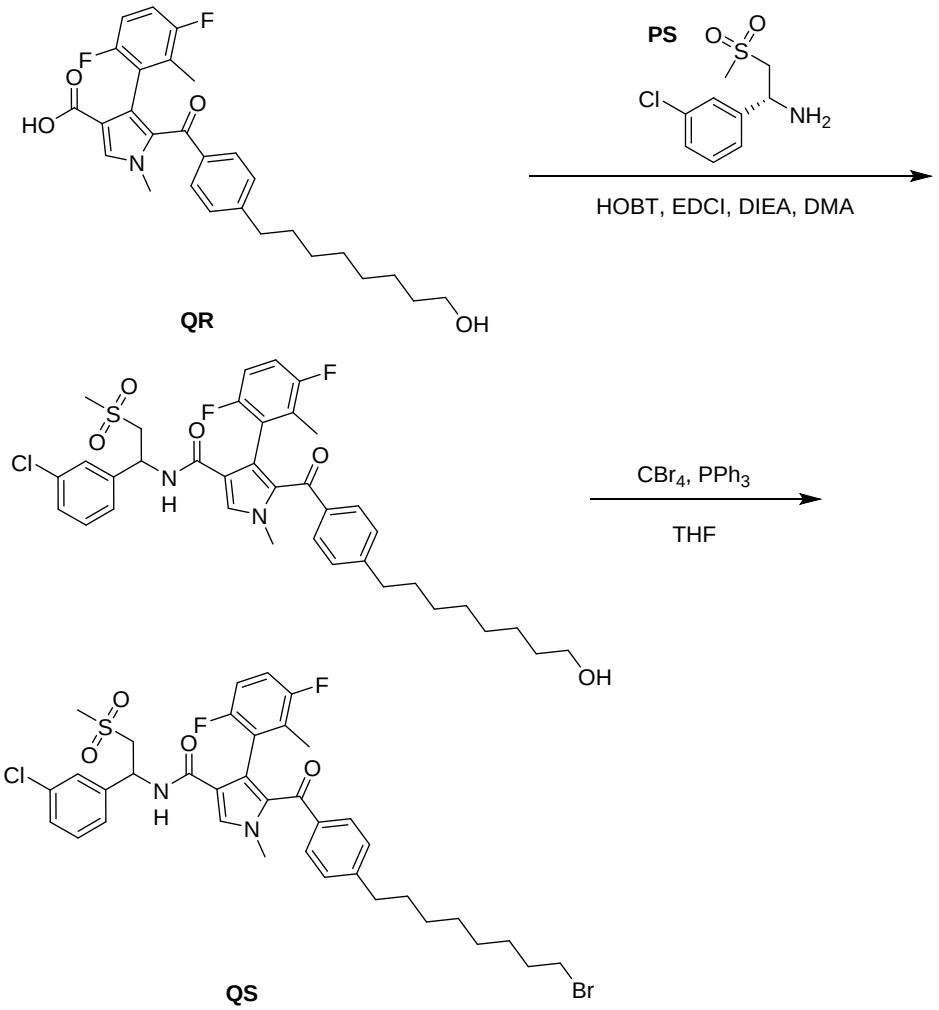
[001427] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001428] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(8-hidroxioct-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (450 mg, 0.912 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (9.70 mg, 0.091 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de hidrógeno. Al terminar, la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (2 x 10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.82-6-65 (m, 1H), 4.37- 4.28 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (td, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 m, 2H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =498.4.

[001429] Paso 3 - Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

[001430] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato (400 mg, 0.804 mmol) en THF y H_2O (10 mL) se añadió LiOH aq. (10 mL, 2N) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl conc. y se diluyó con agua (100 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (320 mg) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.81-6.60 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.50-1.37 (m, 4H), 1.29-1.25 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^-$ =482.2.

[001431] 5-(4-(8-bromooctil)benzoil)-*N*-(1-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (Intermedio QS)



[001432] Paso 1 - *N*-(1-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

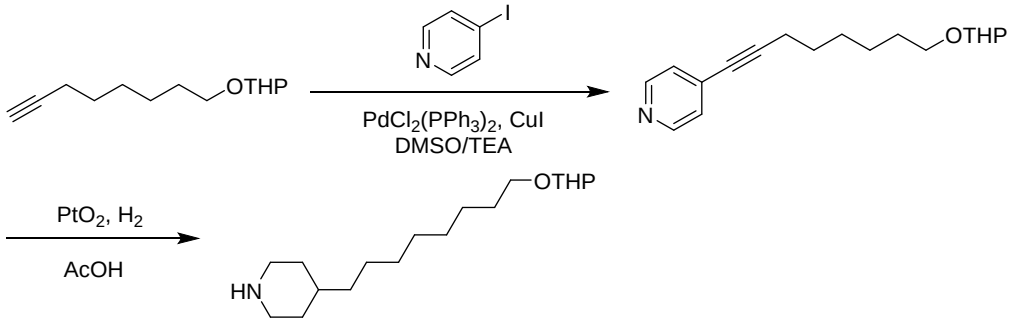
[001433] A una solución agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (320 mg, 0.662 mmol, Intermedio QR) en DMA (5 mL) se añadieron HOBT (134.13 mg, 0.993 mmol) y EDCI (190.29 mg, 0.993 mmol) en porciones a rt. A la mezcla anterior se añadió (1R)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletanamina (231.99 mg, 0.993 mmol, Intermedio PS) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 75 % B en 35 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 69 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (300 mg, 65 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56-8.46 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H),

6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.74-6.51 (m, 2H), 5.50-5.34 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 44.0 Hz, 3H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^-$ =697.1.

[001434] Paso 2 - 5-(4-(8-bromooctil)benzoil)-*N*-(1-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

[001435] A una solución agitada de *N*-(1-(3-clorofenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(8-hidroxioctil)benzoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (200 mg, 0.286 mmol) en THF (10 mL) se añadieron PPh_3 (150.04 mg, 0.572 mmol) y DEAD (85.37 mg, 0.572 mmol) en porciones a rt. A la mezcla anterior se añadió CBr_4 (474.26 mg, 1.430 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (200 mg, 92 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54-8.45 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75-6.54 (m, 2H), 5.41-5.35 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 56.0 Hz, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 4H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =761.2.

[001436] 4-[8-(Oxan-2-iloxi)octil]piperidina (Intermedio QT)



QT

[001437] Paso 1 - 4-[8-(oxan-2-iloxi)oct-1-in-1-il]piridina

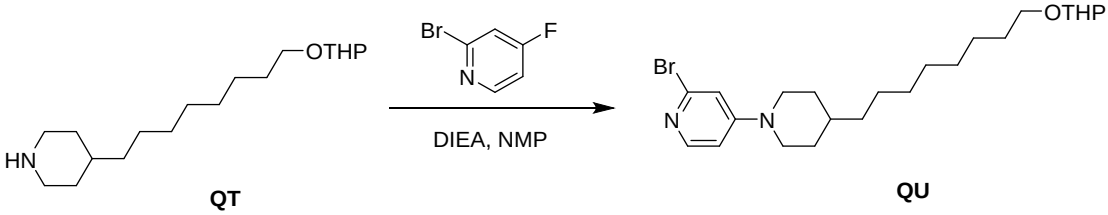
[001438] A una solución agitada de 4-yodopiridina (10 g, 50 mmol, CAS# 15854-87-2) y 2-(oct-7-in-1-iloxi)oxano (12.31 g, 58.54 mmol, CAS: 16695-31-1) en DMSO (100 mL) y TEA (20 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.42 g, 4.88 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Al terminar, la mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x200 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1), para obtener el compuesto del título (12.6 g, 90 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =288.3.

[001439] Paso 2 -4-[8-(Oxan-2-iloxi)octil]piperidina

[001440] A una solución agitada de 4-[8-(oxan-2-iloxi)oct-1-in-1-il]piridina (12.6 g, 43.8 mmol) en AcOH (150 mL) se añadió PtO_2 (4.98 g, 21.9 mmol) a rt. El sistema de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, después la mezcla se hidrogenó bajo globo de H_2 (1 atm) a 25 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el PtO_2 se filtró a través de celita y el filtrado correspondiente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (11 g, 84 % de rendimiento) como un aceite negro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =298.3.

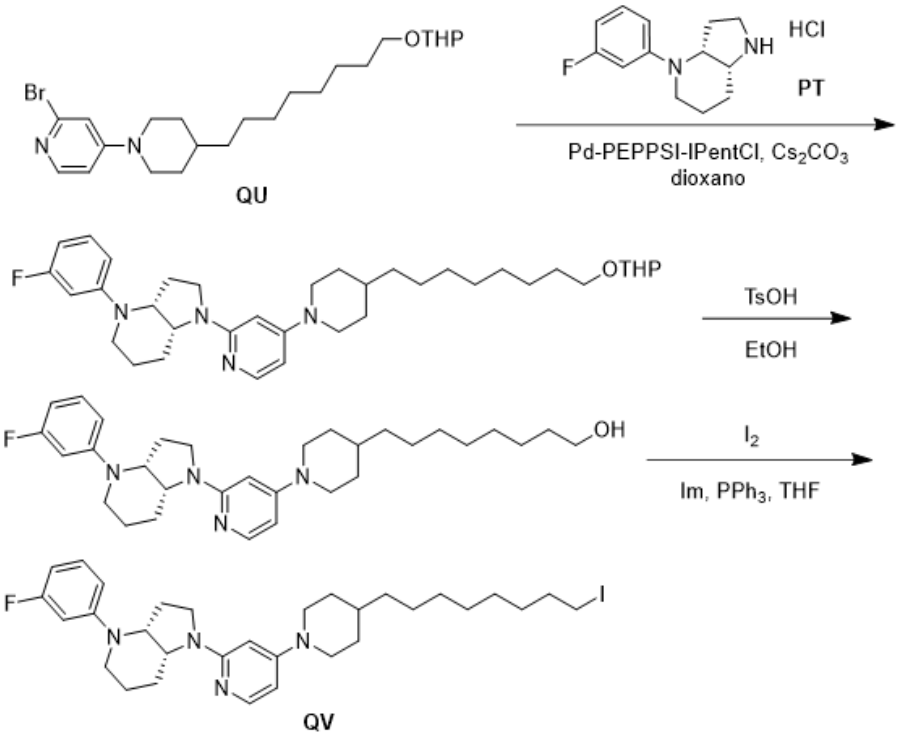
[001441] 2-Bromo-4-{4-[8-(oxan-2-iloxi)octil]piperidin-1-il}piridina (Intermedio QU)



QT **QU**

[001442] A una solución agitada de 4-[8-(oxan-2-iloxi)octil]piperidina (3 g, 10 mmol, Intermedio QT) y 2-bromo-4-fluoropiridina (2.13 g, 12.1 mmol, CAS# 357927-50-5) en NMP (30 mL) se añadió DIEA (3.53 mL, 20.2 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 130 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4CO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 50 %-95 % B en 45 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 92 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (2.4 g, 53 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 453.20, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H + 2)]^+$= 455.2.

[001443] 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-[4-(8-yodooctil)piperidin-1-il]piridina (Intermedio QV)



[001444] Paso1 - 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-{4-[8-(oxan-2-iloxi)octil]piperidin-1-il}piridina

[001445] A una solución agitada de 2-bromo-4-{4-[8-(oxan-2-iloxi)octil]piperidin-1-il}piridina (1.03 g, 2.27 mmol, Intermedio QU) y clorhidrato de (3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-*b*]piridina (0.50 g, 2.27 mmol, Intermedio PT) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió Pd-PEPSI-IPentCl (0.19 g, 0.23 mmol) y Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.54 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l TFA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 %-70 % B en 40 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 64 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (580 mg, 43 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =593.4.

[001446] Paso 2 - 8-(1-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)octan-1-ol

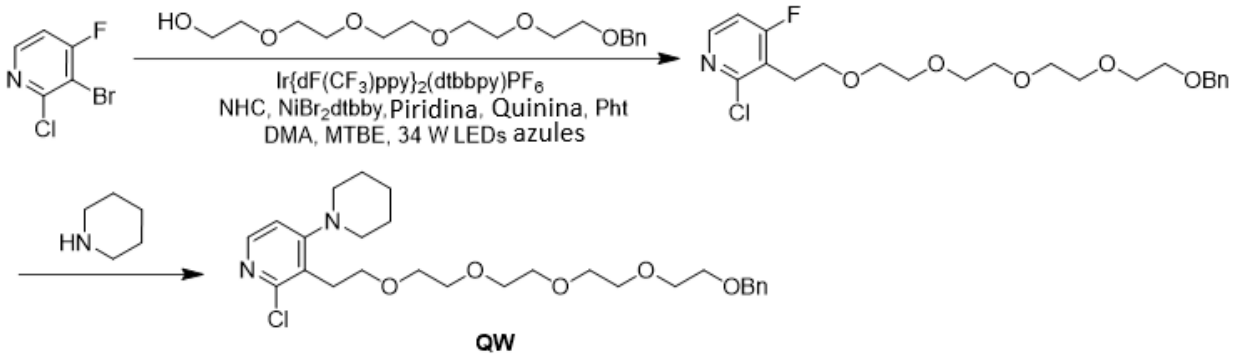
[001447] A una solución agitada de 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-{4-[8-(oxan-2-iloxi)octil]piperidin-1-il}piridina (580 mg, 0.978 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió TsOH.H_2O (186.09 mg, 0.978 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4CO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 50 %-95 % B en 45 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 95 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (480 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =509.4.

[001448] Paso 3 - 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-[4-(8-yodooctil)piperidin-1-il]piridina

[001449] A una solución agitada de 8-(1-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)octan-1-ol (480 mg, 0.944 mmol) e imidazol (128.47 mg, 1.888 mmol) en THF (10 mL) se añadieron PPh_3 (494.96 mg, 1.888 mmol) e I2 (478.95 mg, 1.888 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4CO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 50 %-100 % B en 60 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 100 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (290 mg, 50 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =619.2.

[001450] 2-Cloro-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QW)



[001451] Paso 1 - 2-Cloro-4-fluoro-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piridina

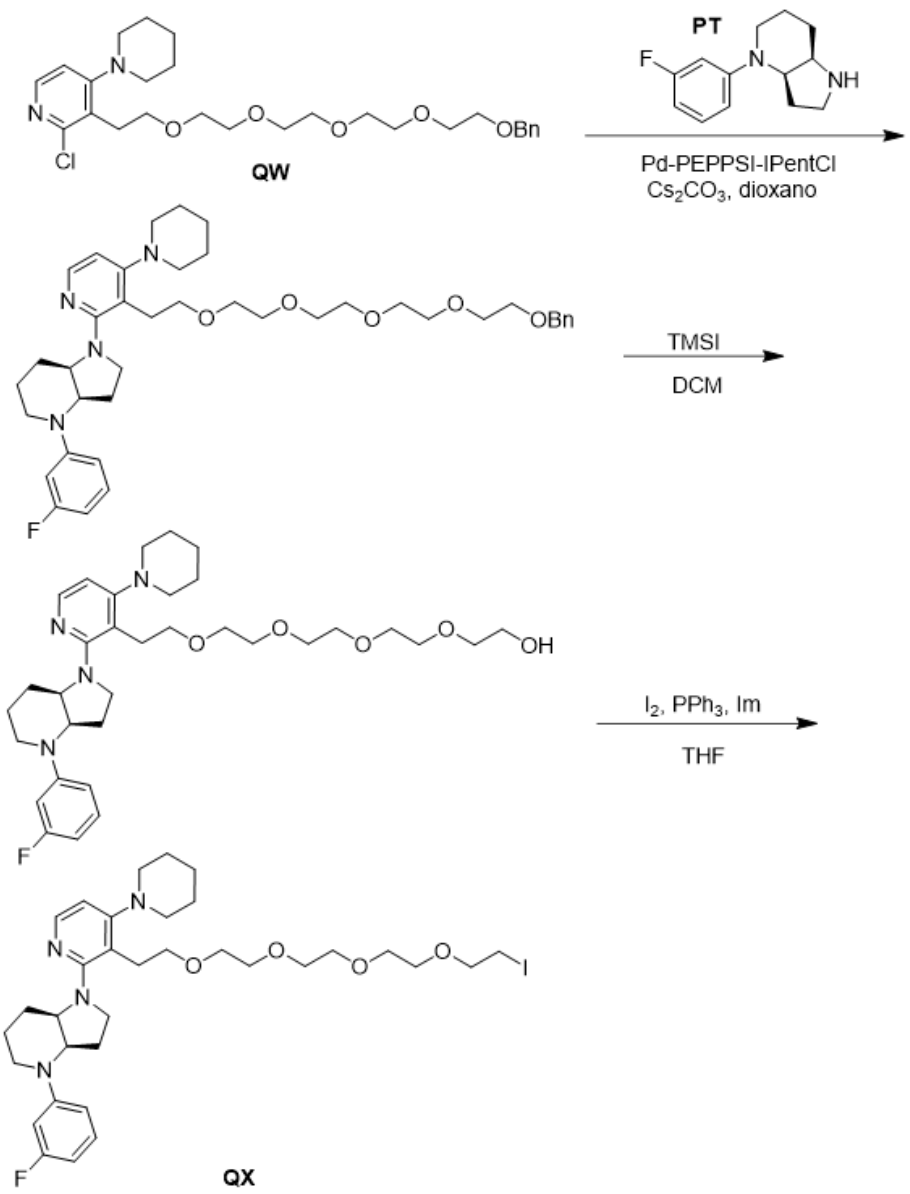
[001452] A una solución agitada de 1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ol (7.02 g, 21.4 mmol, CAS# 57671-28-0) en MTBE (15 mL) se añadió tetrafluoroborato de 5,7-di-*terc*-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio (8.45 g, 21.4 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió piridina (1127.69 mg, 14.257 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más a rt. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con TBME. Se recogió el filtrado. A la solución anterior se añadieron 3-bromo-2-cloro-4-

fluoropiridina (3 g, 14 mmol, CAS# 1349717-04-9), $NiBr_2$dtbby (694.15 mg, 1.426 mmol), Ir{dF(CF3)ppy}2(dtbbpy)PF_6 (1602.33 mg, 1.426 mmol), 1-azabiciclo[2.2.2]octano (2773.94 mg, 24.950 mmol) y 2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1,3-diona (419.51 mg, 2.851 mmol) en DMA (6 mL) a rt. El vial se agitó a una tasa de 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm a una intensidad luminosa del 100 % con una velocidad máxima del ventilador de 1500 rpm en un fotorreactor integrado PennOC durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 80 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 66 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (400 mg, 6 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 442.2.

[001453] Paso 2 - 2-Cloro-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)-4-(piperidin-1-il)piridina

[001454] Se agitó una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piridina (400 mg, 0.905 mmol) en piperidina (4 mL) durante 16 horas a 100 °C. Al finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 60 % B en 30 min; Caudal: 65mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 56 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (350 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 507.3.

[001455] 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-3-(14-yodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)-4-(piperidin-1-il)piridina (Intermedio QX)



[001456] Paso 1 - 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)-4-(piperidin-1-il)piridina

[001457] A una mezcla agitada de 2-cloro-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)-4-(piperidin-1-il)piridina (350 mg, 0.690 mmol, Intermedio QW) y clorhidrato de (3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-*b*]piridina (212.66 mg, 0.828 mmol, Intermedio PT) en dioxano (6 mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl (58.06 mg, 0.069 mmol) y Cs_2CO_3 (674.68 mg, 2.070 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l

NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 60 % B en 30 min; Caudal: 65mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 60 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (180 mg, 38 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 691.4.

[001458] Paso 2 - 14-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridin-3-il}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol

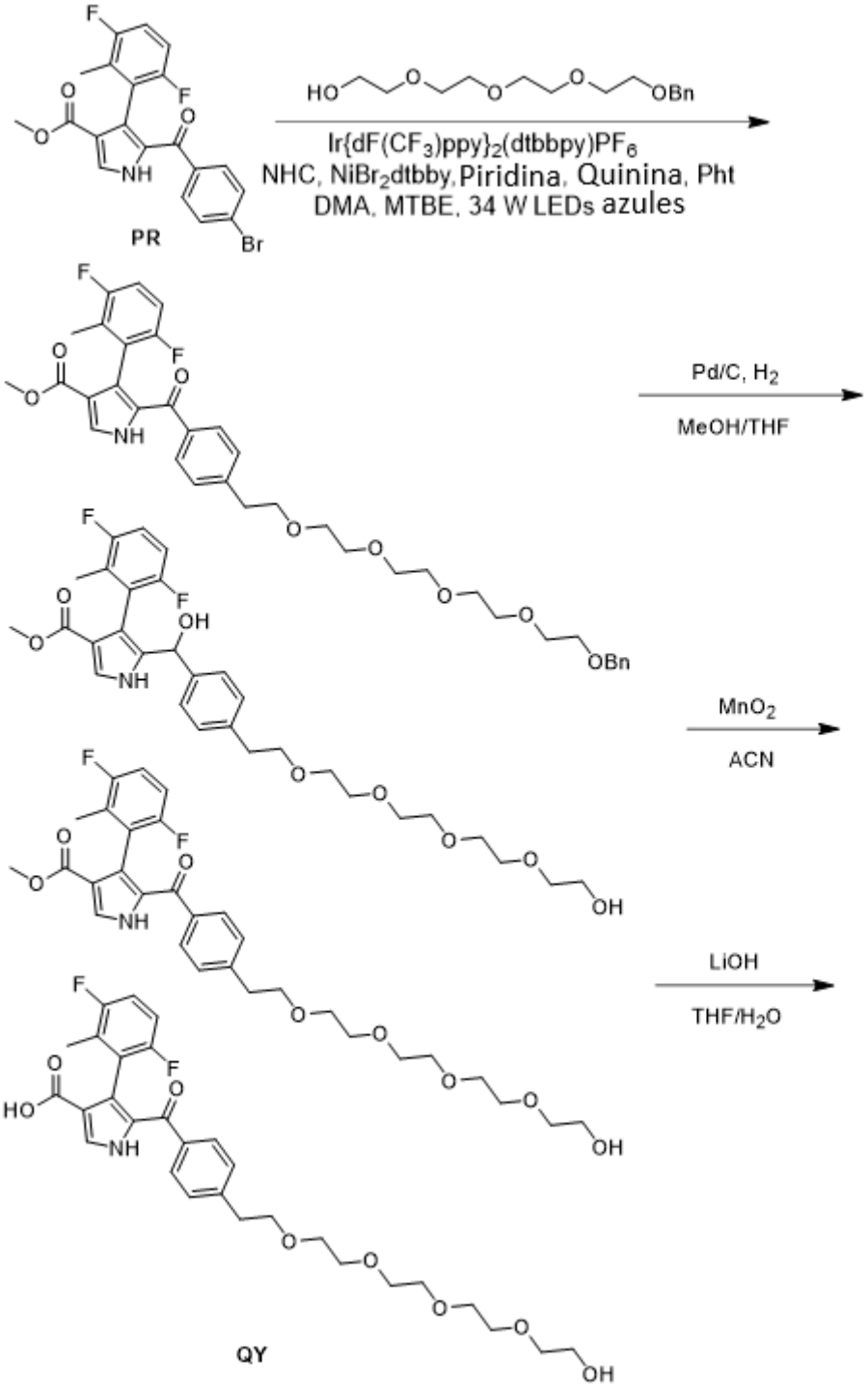
[001459] A una solución agitada de 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-3-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)-4-(piperidin-1-il)piridina (60 mg, 0.087 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TMSI (34.75 mg, 0.174 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l FA); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 25 % - 65 % B en 30 min; Caudal: 85mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 45 % B) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por Columna: (Columna Xcelect CSH F-pheny OBD 19*250 mm, 5m; Fase móvil A: Agua(0.1 % FA), Fase móvil B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: 15 % B a 23 % B en 10 min; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 19) para obtener el compuesto del título (47 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 6.86 -6.69 (m, 2H), 6.57-6.47 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 15H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.20-2.98 (m, 4 H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.87-1.46 (m, 9H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 601.2.

[001460] Paso 3 - 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-3-(14-yodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)-4-(piperidin-1-il)piridina

[001461] A una mezcla agitada de 14-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]-4-(piperidin-1-il)piridin-3-il}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (80 mg, 0.13 mmol) en THF (4 mL) se añadieron PPh_3 (52.39 mg, 0.200 mmol) e imidazol (13.60 mg, 0.200 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a rt. A la mezcla anterior se añadió I_2 (67.59 mg, 0.266 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 30 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 95 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (90 mg, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 711.2.

[001462] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-

il)benzoil]-1H-pirrol-3-carboxílico (Intermedio QY)



[001463] Paso1 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(1-fenil-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-il)benzoil]-1H-pirrol-3-carboxilato

[001464] A una mezcla agitada de 1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ol (2.27 g, 6.91

mmol, CAS# 86259-87-2) en 2-metoxi-2-metilpropano (2 mL) se añadió fluoruro de 5,7-di-terc-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio trifluoruro de boro (1.46 g, 3.69 mmol) y piridina (291.45 mg, 3.685 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con 2-metoxi-2-metilpropano (2 mL). El filtrado se utilizó directamente. A una mezcla agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (1.00 g, 2.30 mmol, Intermedio PR) y fotocatalizador (315.71 mg, 0.345 mmol) en DMA (10 mL) se añadieron el catalizador de níquel (56.06 mg, 0.115 mmol) y 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (67.77 mg, 0.461 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió el filtrado a rt. El vial se agitó a una velocidad de 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm a una intensidad luminosa del 100 % en un Fotorreactor Integrado PennOC durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1% FA), gradiente de 30% a 70% en 30 min; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (700 mg, 43 % de rendimiento) como sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 666.0$.

[001465] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{hidroxi[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)fenil]metil}-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001466] Se agitó una solución de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (700 mg, 1.051 mmol, 1 equiv) y Pd/C (112 mg, 1.05 mmol) en MeOH (10 mL) durante 2 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (600 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 578.0$.

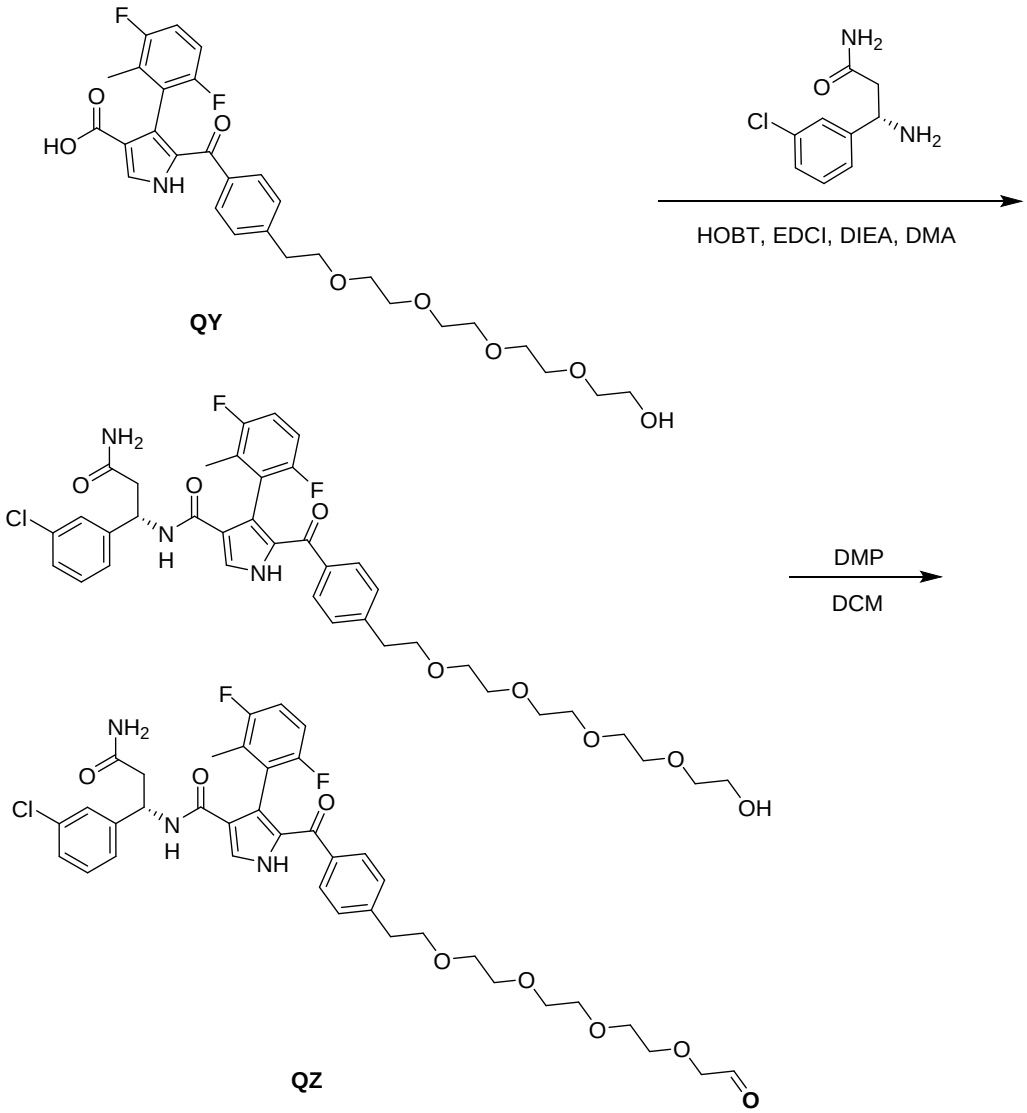
[001467] Paso 3 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001468] Una solución de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{hidroxi[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)fenil]metil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (600 mg, 1.04 mmol) y MnO2 (903 mg, 10.4 mmol) en ACN (15 mL) se agitó durante 2 horas a 80 °C. Al terminar, la mezcla se enfrió a rt y se filtró, después la torta del filtro se lavó con MeOH (3 x 100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 576.0$.

[001469] Paso 4 - Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico Una solución de metil 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato (400 mg, 0.695 mmol) en LiOH (9 mL)

y MeOH (3 mL) se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl (aq.). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 562.0$.

[001470] (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-il]formamido}propenamida (Intermedio QZ)



[001471] Paso 1 - (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-il]formamido}propanamida

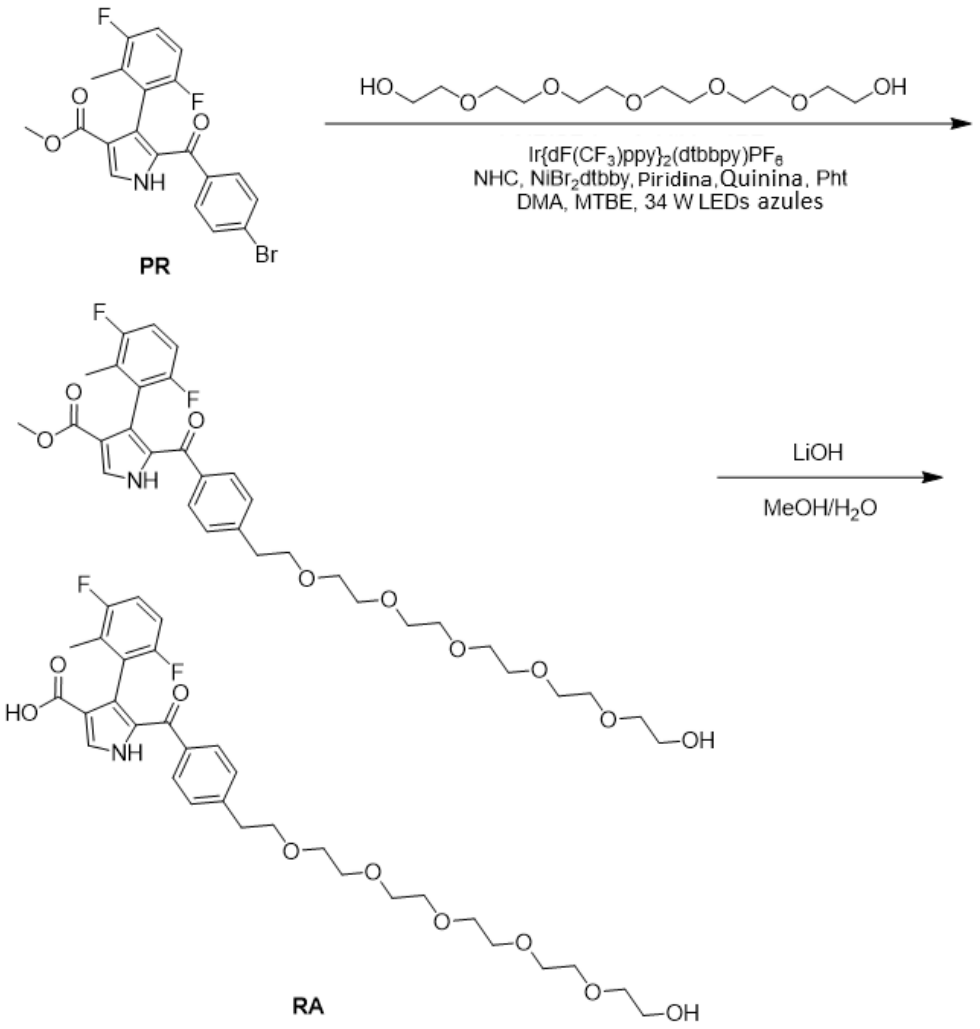
[001472] A una solución agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-

tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico (200 mg, 0.356 mmol, Intermedio QY) , DIEA (230 mg, 1.78 mmol) y HATU (203 mg, 0.534 mmol) en DMA (5 mL) se añadió (3*S*)-3-amino-3-(3-clorofenil)propanamida (106 mg, 0.534 mmol, CAS# 1307991-87-2) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 45 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 42 % B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (190 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 742.0$.

[001473] Paso 2 - (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-il]formamido}propanamida

[001474] A una solución agitada de (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-il]formamido}propanamida (60 mg, 0.08 mmol) en DCM (5 mL) se añadió acetato de 1,1-bis(acetiloxi)-3-oxo-3*H*-1,2-benciodaoxol-1-ilo (41 mg, 0.097 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 45 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 32 % B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (20 mg, 33 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 740.0$.

[001475] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico (Intermedio RA)



[001476] Paso 1 - (3*R*)-3-{4-bromo-2H,3H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il}-1-(3-fluorofenil)piperidina

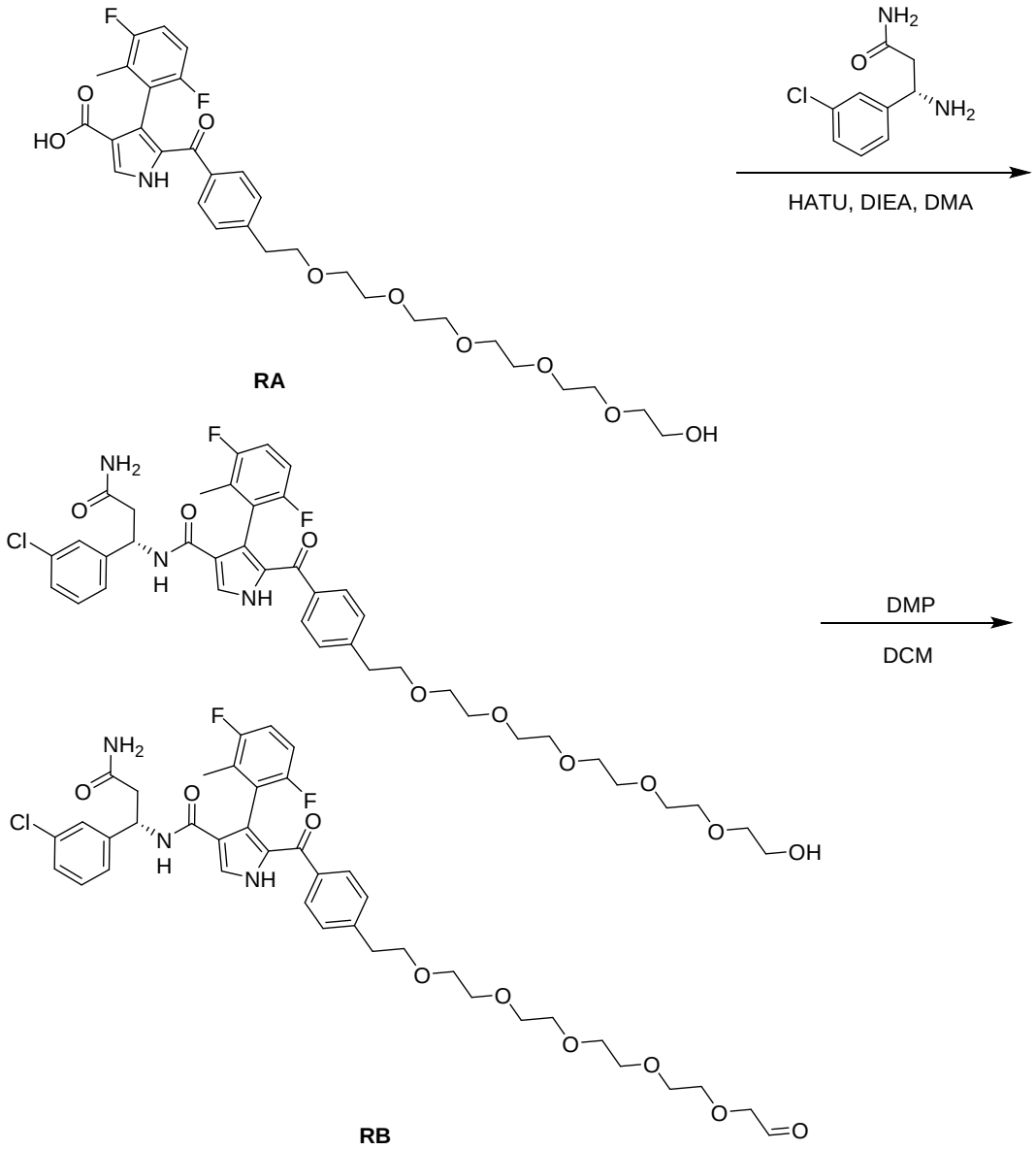
[001477] A una mezcla agitada de 1-fenil-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecan-19-ol (6.86 g, 18.4 mmol CAS# 2615-15-8) en 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL) se añadieron 5,7-di-terc-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio trifluoruro de boro fluoruro (2.91 g, 7.37 mmol) y piridina (0.58 g, 7.37 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL). El filtrado se utilizó directamente. A una mezcla con agitación de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (2 g, 4.6 mmol, Intermedio PR) y fotocatalizador (0.63 mg, 0.69 mmol) en DMA (20 mL) se le añadieron el catalizador de níquel (0.11 mg, 0.23 mmol) y 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (6.78 mg, 0.046 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió filtrado a rt. El vial se agitó a una velocidad de 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm a una intensidad luminosa del 100 % en un Fotorreactor Integrado PennOC durante 2 horas. Al finalizar, el residuo se

purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 70 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 50 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (330 mg, 10 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^+ = 620.2$.

[001478] Paso 2 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-[ácido 4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-carboxílico

[001479] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (330 mg, 0.533 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (5 mL, 10 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl conc. La mezcla resultante se enfrió a rt y se diluyó con agua (20 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (290 mg, 90 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 604.2$.

[001480] (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-il]formamido}propenamida (Intermedio RB)



[001481] Paso 1 - (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1*H*-pirrol-3-il]formamido}propanamida

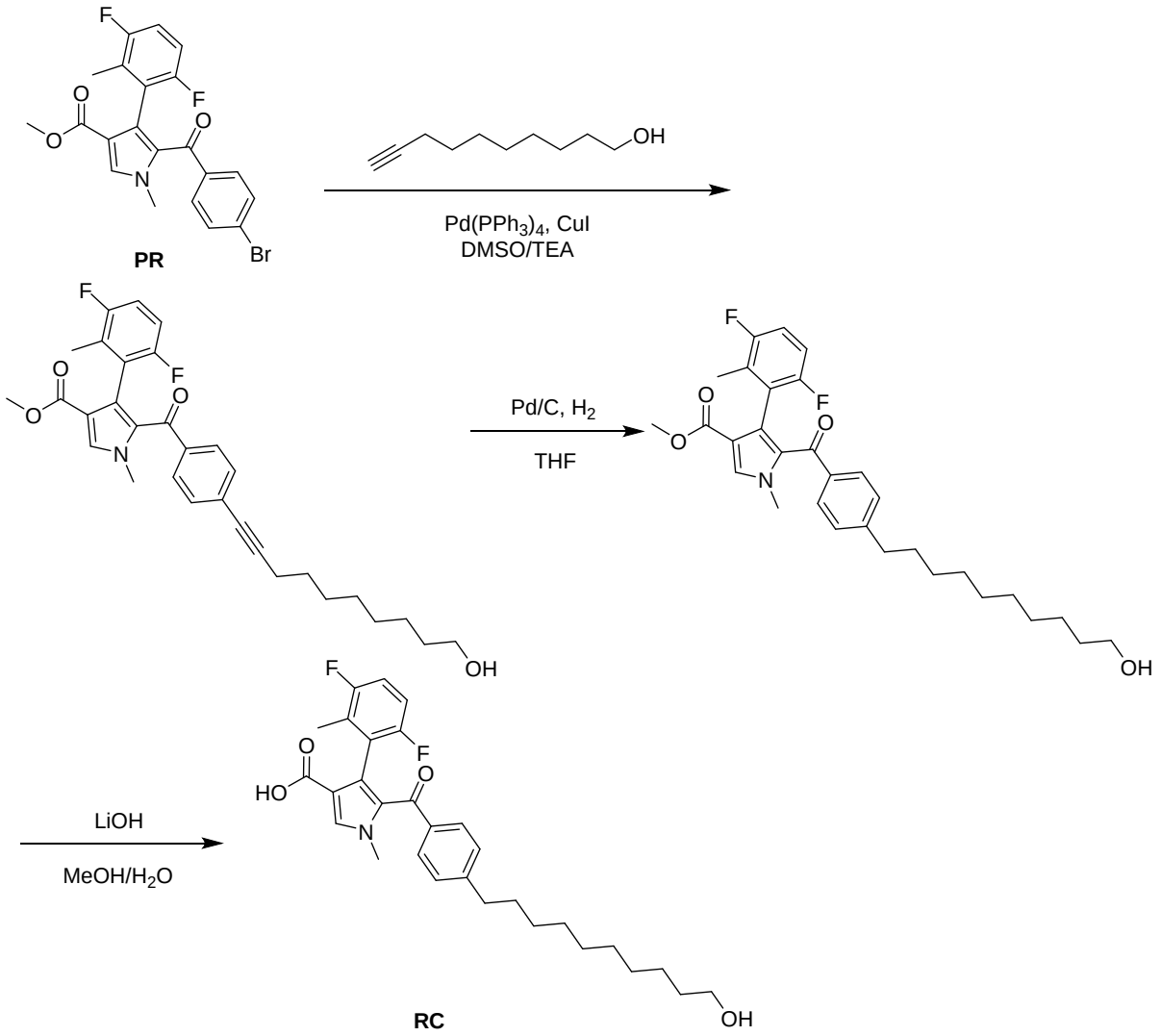
[001482] A una solución agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-carboxílico (290 mg, 0.479 mmol, Intermedio RA) en DMA (10 mL) se añadió DIEA (0.25 mL, 1.44 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió (3*S*)-3-amino-3-(3-clorofenil)propanamida (142.68 mg, 0.718 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash

de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 70 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 64 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (300 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^+$ = 784.3.

[001483] Paso 2 - (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-il]formamido}propanamida

[001484] A una solución agitada de (3*S*)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-il)benzoil]-1H-pirrol-3-il]formamido}propanamida (200 mg, 0.254 mmol) en DCM (3 mL) se añadió DMP (129.46 mg, 0.305 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la reacción se apagó añadiendo agua (5 mL) a rt. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 75 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 47 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (120 mg, 60 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 784.4.

[001485] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (Intermedio RC)



[001486] Paso 1 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidec-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo

[001487] A una solución agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 2.5 mmol, Intermedio PR) y dec-9-in-1-ol (0.76 g, 4.90 mmol) en DMSO (20 mL) se añadieron TEA (5 mL) y CuI (0.09 g, 0.49 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0.28 g, 0.25 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se ag itó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Colu mna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 90 % B en 35 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones des

eadas se recogieron al 87 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (1.15 g, 90 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 522.2$.

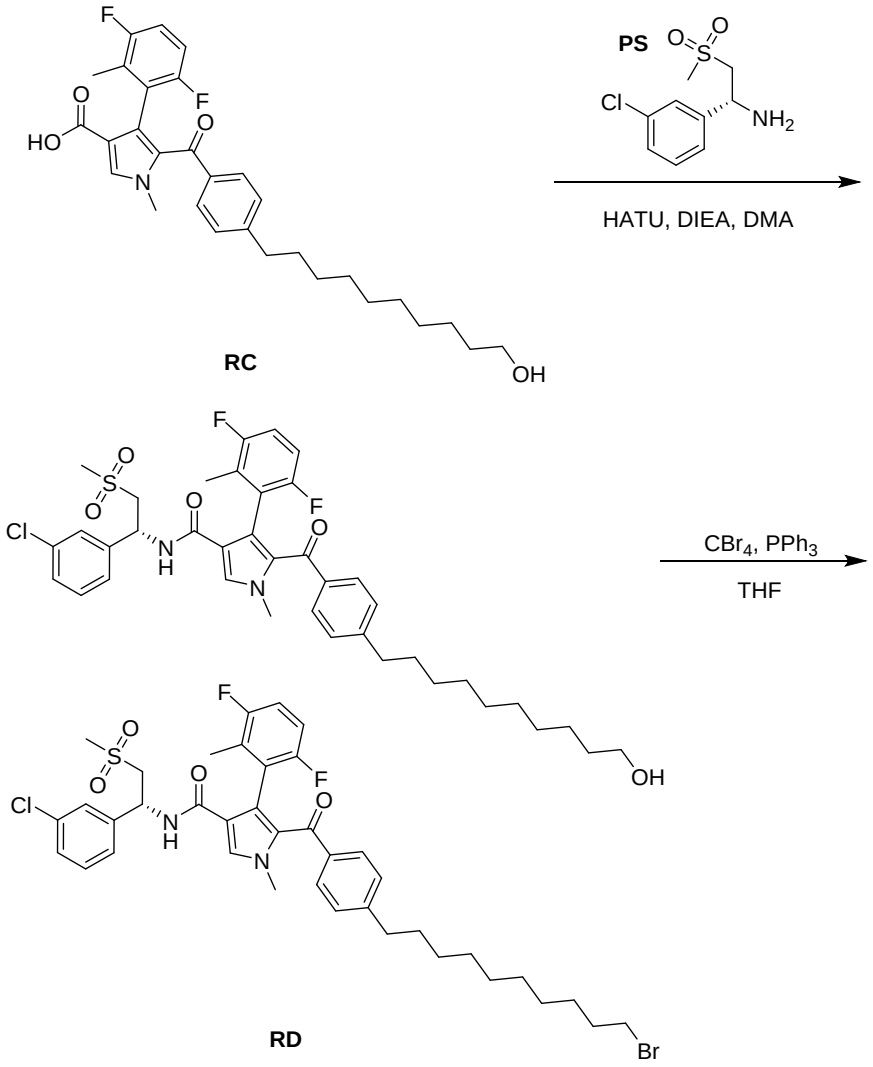
[001488] Paso 2 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato

[001489] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidec-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 2.1 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (22.44 mg, 0.211 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Al terminar, la mezcla se filtró y el filtrado se lavó con THF (20 mL) (2 x 20 mL). Los orgánicos se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1 g, 90 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 526.3$.

[001490] Paso 3 - Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico

[001491] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 2.1 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (15 mL, 30 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl conc. La mezcla resultante se enfrió a rt y se diluyó con agua (30 mL), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg, 75 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 511.3$.

[001492] 5-[4-(10-bromodecil)benzoil]-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio RD)



RC

RD

[001493] Paso 1 - *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida

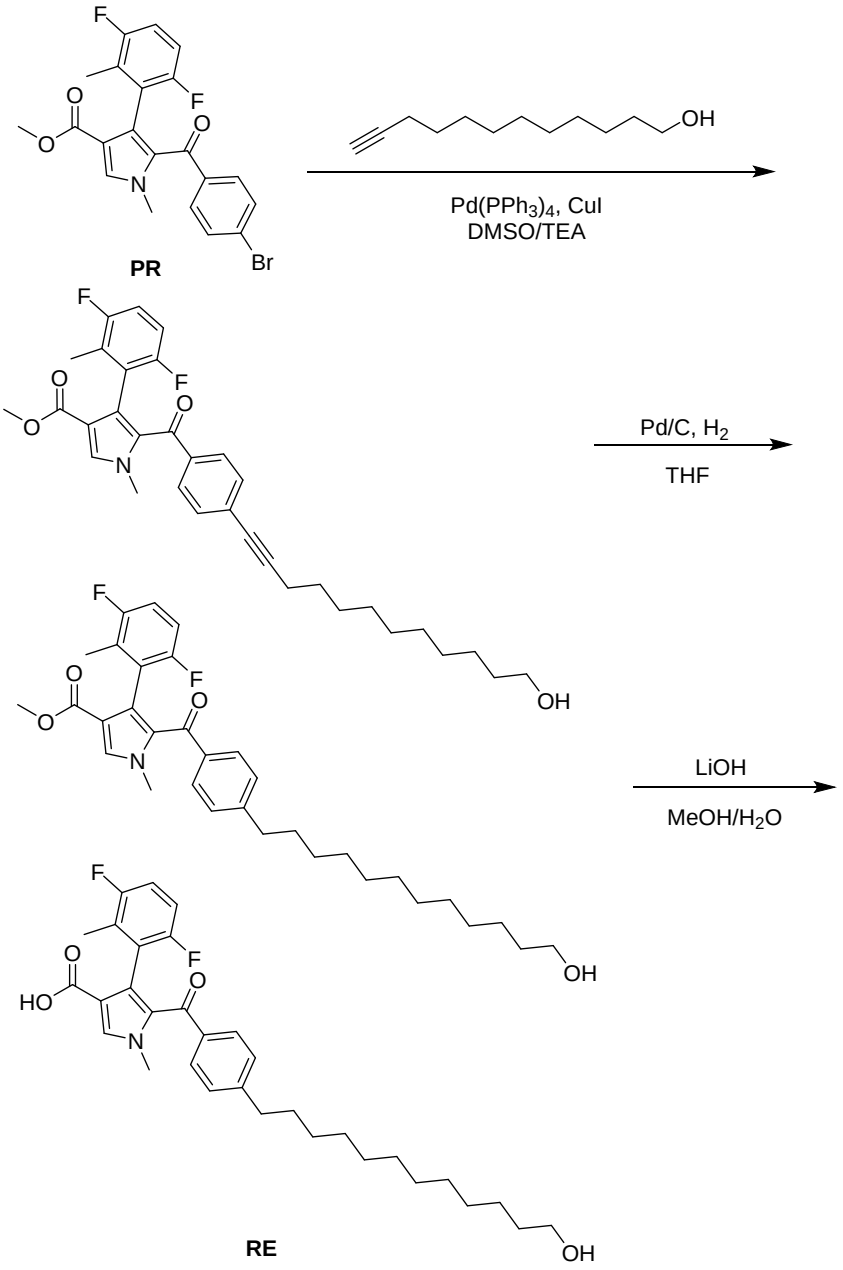
[001494] A una solución agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (300 mg, 0.586 mmol, Intermedio RC) y (1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletanamina (205.57 mg, 0.879 mmol, Intermedio PS) en DMA (10 mL) se añadió TEA (0.24 mL, 1.758 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió HATU (334.45 mg, 0.879 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 3 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 90 % B en 35 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogi

eron al 87 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (400 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 727.2.

[001495] Paso 2 - 5-[4-(10-bromodecil)benzoil]-N-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida

[001496] A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(10-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida (100 mg, 0.137 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron PPh_3 (43.28 mg, 0.164 mmol) y CBr_4 (68.40 mg, 0.206 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 35 % - 90 % B en 35 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 87 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (80 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 789.3, 791.3.

[001497] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (Intermedio RE)



PR

RE

[001498] Paso 1 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodec-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato

[001499] A una mezcla agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1 g, 2 mmol, Intermedio PR) y dodec-11-in-1-ol (1.22 g, 6.69 mmol, CAS# 18202-10-3), TEA (677.23 mg, 6.693 mmol) en DMSO (2 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (257.79 mg, 0.223 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se añadió agua a la mezcla de reacción (50 mL). L

a capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El r esiduo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10: 1), para obtener el compuesto del título (1 g, 82 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): [(M + H)]+ =550.3.

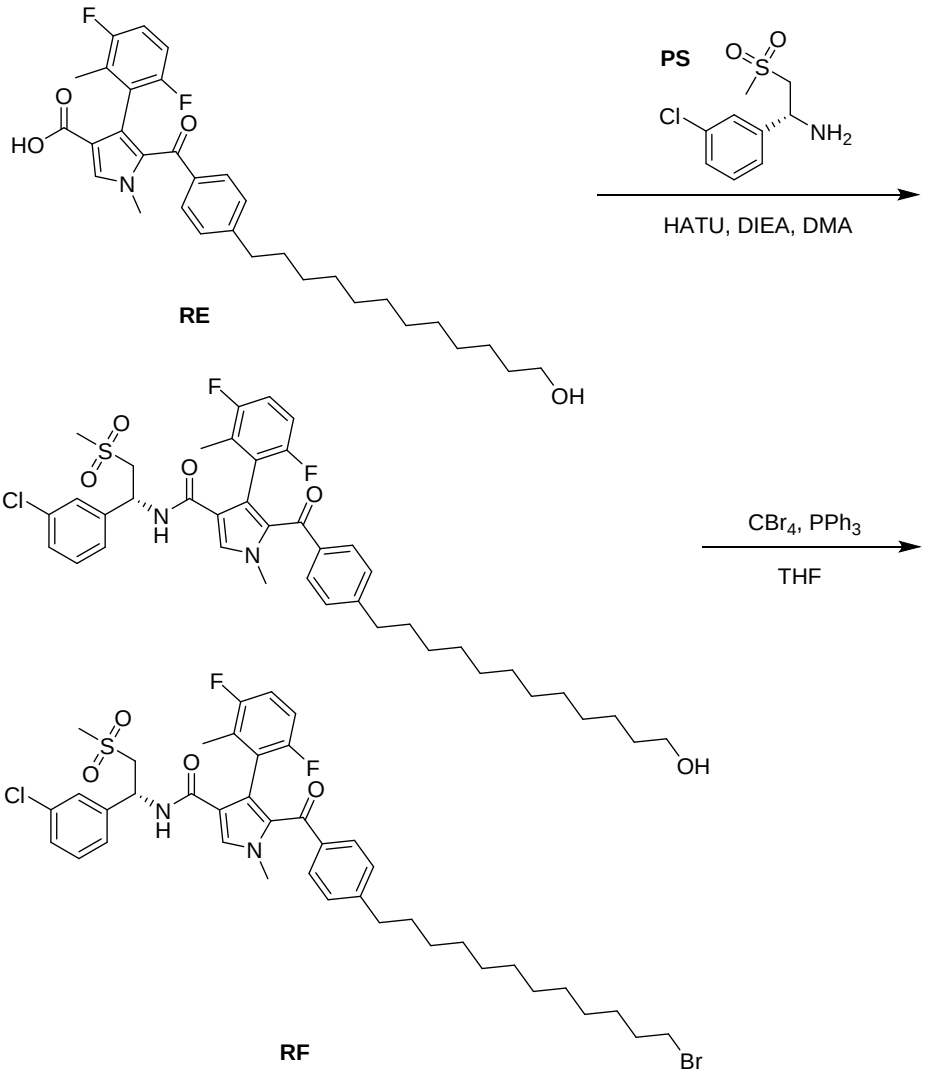
[001500] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carb oxilato de metilo

[001501] Una mezcla de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodec-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1 g, 2 mmol) y Pd/C (200 mg, 2 mmol) en THF (10 mL) se agitó dura nte 30 min a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó m ediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 m mol/L NH_4HCO_3), gradiente del 20 % al 55 % en 25 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuest o del título (1 g, 99 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =554.30. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.00 – 6.85 (m, 2H), 6.66 – 6.55 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.70 – 3.62 (m, 5H), 2.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 2 .7 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.35 – 1.25 (m, 14H).

[001502] Paso 3 - Ácido 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodecil)benzoil]-1-metilpirr ol-3-carboxílico

[001503] Una mezcla de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (1 g, 2 mmol) y $LiOH.H_2O$ (10 mL, 20 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó durante 2 hora a 90 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se acidificó a pH 3 co n HCl conc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente del 30 % al 50 % en 20 minutos; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (900 mg, 92 % de rendimiento) como sólido marrón clar o. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =540.3; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7. 31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 24.0, 4.6 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 2.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.43 (dd, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 4H) , 1.26 (s, 14H), 1.20 – 1.12 (m, 2H).

[001504] 5-[4-(12-bromododecil)benzoil]-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-dif luoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio RF)



[001505] Paso 1 - *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida

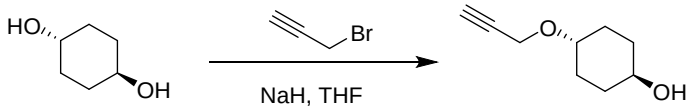
[001506] A una mezcla agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (250 mg, 0.463 mmol, Intermedio RE) y HATU (264.22 mg, 0.695 mmol), DIEA (179.62 mg, 1.389 mmol) en DMA (10.00 mL, 107.5 mmol) se añadió (1R)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletanamina (162.40 mg, 0.695 mmol, Intermedio PS) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente del 30 % al 65 % en 20 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (300 mg, 86 % de rendimiento) como sólido incoloro. LC/MS (ESI, m/z): [(M + H)]+ =755.4; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (dd, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.22 (m, 6H

), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.62-6.45 (m, 2H), 5.50 – 5.32 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.7, 4.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 3.38 (dd, *J* = 6.6, 5.2 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (dd, *J* = 52.5, 2.5 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.26 (s, 14H), 1.15 (s, 2H).

[001507] Paso 2 - 5-[4-(12-bromododecil)benzoil]-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida

[001508] A una mezcla agitada de *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonililetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(12-hidroxidodecil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida (100 mg, 0.132 mmol) y PPh_3 (52.09 mg, 0.198 mmol) en DCM (2 mL) se añadió CBr4 (65.85 mg, 0.198 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 25 % a 50 % en 20 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (80 mg, 74 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =818.3; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (dd, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 6H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.62-6.42 (m, 2H), 5.52 – 5.33 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 5H), 1.48 – 1.11 (m, 20H).

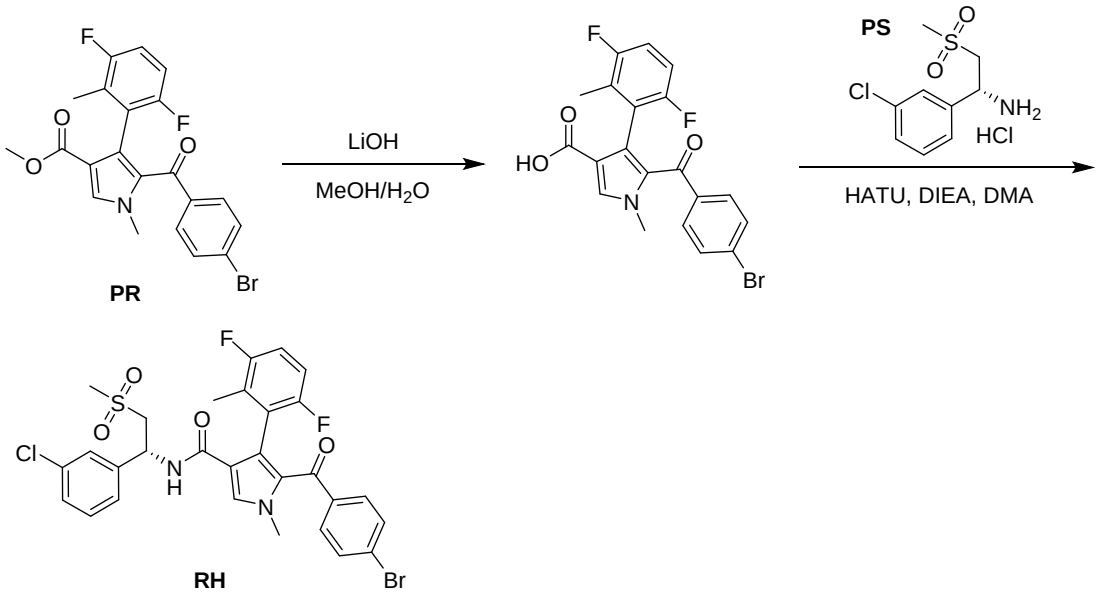
[001509] (1R,4R)-4-(prop-2-in-1-iloxi)ciclohexan-1-ol (Intermedio RG)



RG

[001510] Una solución de (1r,4r)-ciclohexano-1,4-diol (3 g, 30 mmol, CAS# 6995-79-5) en DMF (60 g) se trató con NaH (1.2 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió bromuro de propargilo (3.6 g, 30 mmol) a la mezcla en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x10 mL) y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1) para obtener el compuesto del título (560 mg, 14 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 154.2.

[001511] 5-(4-bromobenzoil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio RH)



[001512] Paso 1 - Ácido 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxílico

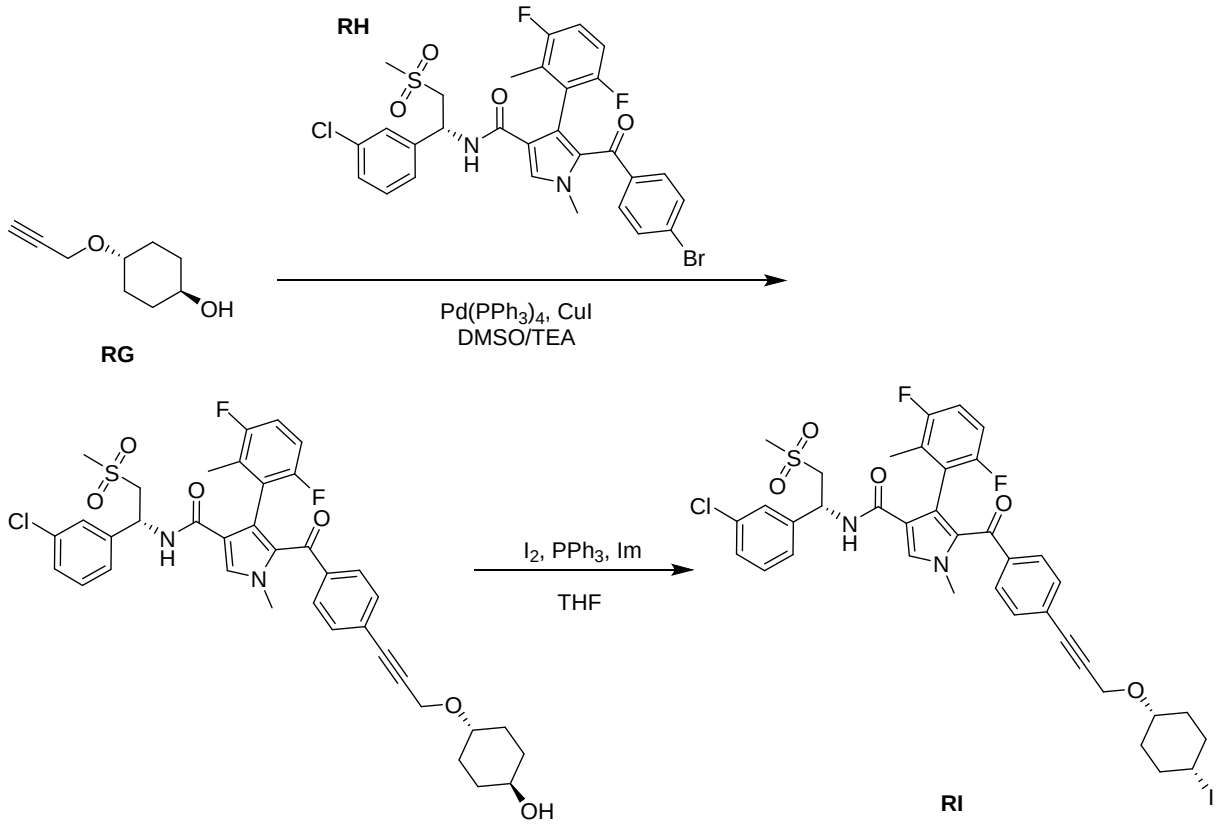
[001513] A una mezcla de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.12 mmol, Intermedio PR) en MeOH (5 mL) se añadió una solución de LiOH.H_2O 2 N (5 mL) y después se agitó la mezcla durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se acidificó a pH 3 con HCl conc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 25 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (480 mg, 99 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =434.2.

[001514] Paso 2 - 5-(4-bromobenzoil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida

[001515] A una mezcla agitada de ácido 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxílico (500 mg, 1.15 mmol) y HATU (656.73 mg, 1.727 mmol), DIEA (446.46 mg, 3.453 mmol) en DMA (7 mL) se añadió (1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletanamina (322.93 mg, 1.381 mmol, Intermedio PS) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 30 % a 50 % en 20 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (500 mg, 67 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =649.9.

[001516] N-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-5-[4-

(3-{[(1s,4s)-4-yodociclohexil]oxi}prop-1-in-1-il)benzoil]pirrol-3-carboxamida (Intermedio RI)



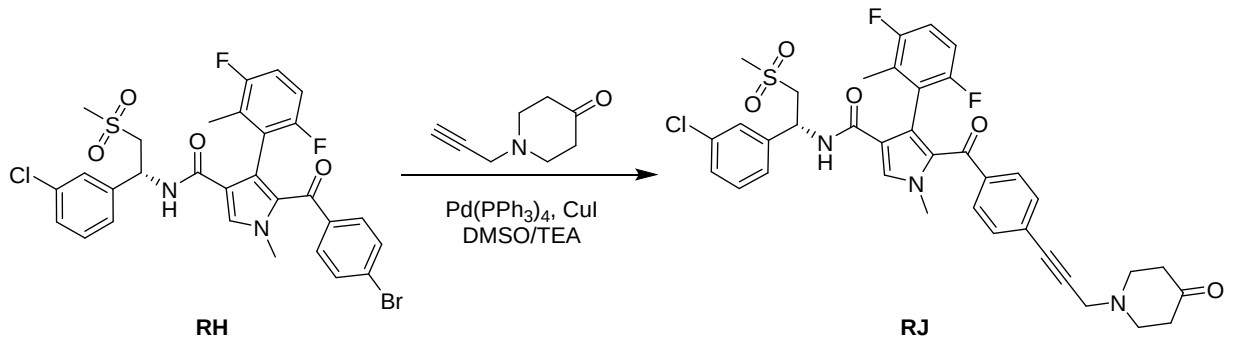
[001517] Paso 1 - N-[(1R)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-5-[4-(3-{[(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil]oxi}prop-1-in-1-il)benzoil]pirrol-3-carboxamida

[001518] A una solución agitada de (1r,4r)-4-(prop-2-in-1-iloxi)ciclohexan-1-ol (500 mg, 3.24 mmol, Intermedio RG) y 5-(4-bromobenzoil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (2 g, 3 mmol, Intermedio RH) en DMSO (10 mL) y TEA (3 mL) se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (380 mg, 0.329 mmol) y CuI (125 mg, 0.656 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L NH4HCO3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 45 % - 65 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 56 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (870 mg, 37 % de rendimiento) como sólido marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =723.2.

[001519] Paso 2 - *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-5-[4-(3-{[(1s,4s)-4-yodociclohexil]oxi}prop-1-in-1-il)benzoil]pirrol-3-carboxamida

[001520] A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-5-[4-(3-{[(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil]oxi}prop-1-in-1-il)benzoil]pirrol-3-carboxamida (500 mg, 0.691 mmol) e I_2 (265 mg, 1.044 mmol) en THF se añadieron imidazol (100 mg, 1.47 mmol) y PPh_3 (360 mg, 1.37 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min ; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 50 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (380 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 833.1.

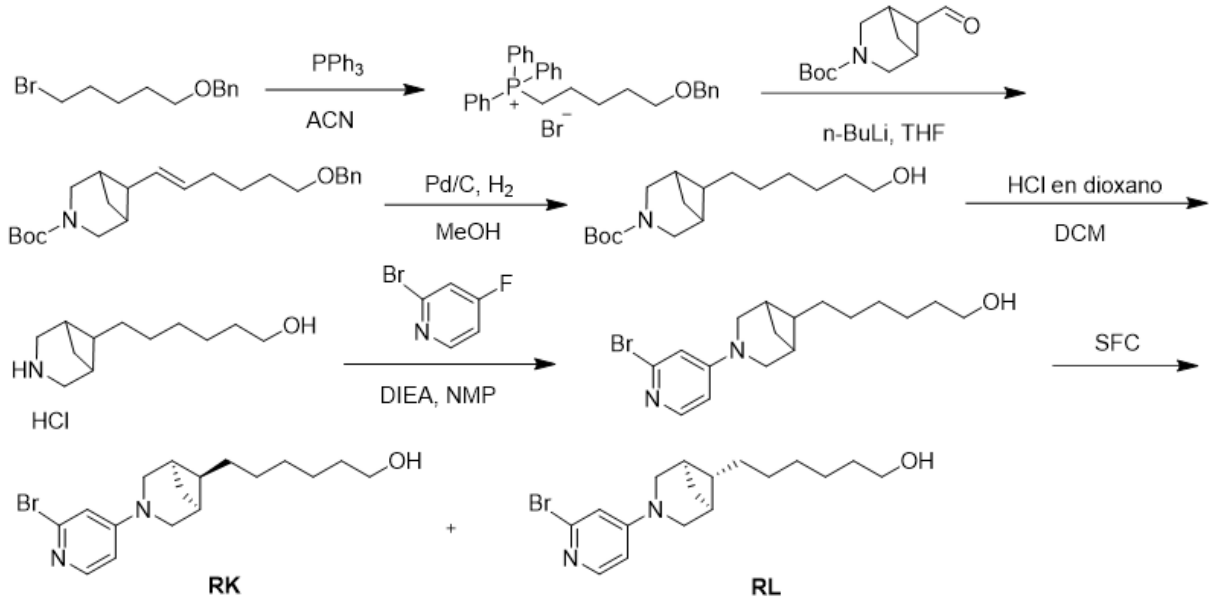
[001521] *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metil-5-{4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)prop-1-in-1-il]benzoil}pirrol-3-carboxamida (Intermedio RJ)



RH **RJ**

[001522] A una solución agitada de 5-(4-bromobenzoil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (100 mg, 0.154 mmol) y 1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-ona (65 mg, 0.47 mmol), CAS# 857190-11-5) en DMSO (3 mL) y TEA (1 mL) se añadieron CuI (6 mg, 0.03 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0.017 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía Flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 40 % - 60 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 56 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (100 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =706.2.

[001523] 6-[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]hexan-1-ol (Intermedio RK) y 6-((1R,5S,6r)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)hexan-1-ol (Intermedio RL)



[001524] Paso 1 - [5-(benciloxi)pentilo]trifenilfosfanio

[001525] A una solución agitada de {[(5-bromopentil)oxi]metil}benceno (10 g, 40 mmol, CAS# 1014-93-3) en ACN (150 mL) se añadió PPh_3 (30.60 g, 116.7 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EA / MEOH (5:1), para obtener el compuesto del título (16 g, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 439.2.

[001526] Paso 2 - *Terc*-butilo 6-[6-(benciloxi)hex-1-en-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato

[001527] A una solución agitada de bromuro de [5-(benciloxi)pentilo]trifenilfosfanio (10 g, 20 mmol) en THF (150 mL) se añadió butilitio (1.85 g, 28.9 mmol) gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -60 °C en atmósfera de aire. A la mezcla anterior se añadió terc-butilo 6-formil-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (4.34 g, 19.3 mmol, CAS# 1818847-75-7) en porciones a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a -60 °C. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1), para obtener el compuesto del título (5.6 g, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H - 56)]^+$= 330.2.

[001528] Paso 3 - *Terc*-butilo 6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato

[001529] A una solución de terc-butilo 6-[6-(benciloxi)hexilideno]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-

carboxilato (1.8 g, 4.7 mmol) en 50 mL de MeOH se añadió Pd/C (10% en peso, 1 g) en un depósito a presión. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 30 psi de presión de hidrógeno durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.3 g, 94 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H - 56)]^+$= 242.1.

[001530] Paso 4 - 6-{3-Azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il}hexan-1-ol

[001531] A una solución agitada de terc-butilo 6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (3.4 g, 11 mmol) en DCM (15 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (15 mL) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3 g) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 198.2.

[001532] Paso 5 - 6-[3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]hexan-1-ol

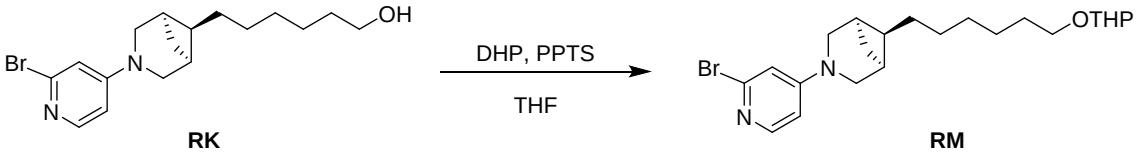
[001533] A una mezcla agitada de clorhidrato de 6-{3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il}hexan-1-ol (1.7 g, 7.3 mmol) y DIEA (1.88 g, 14.5 mmol) en NMP (20 mL) se añadió 2-bromo-4-fluoropiridina (1.28 g, 7.27 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 100 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH4HCO3), gradiente de 10 % a 50 % en 50 min; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (1.3 g, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 353.1.

[001534] Paso 6 - 6-((1R,5S,6s)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)hexan-1-ol

[001535] 6-[3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]hexan-1-ol (3.2 g, 9.1 mmol) se separó por HPLC (Columna: CHIRALPAK IH 3*25 cm, 5 μm; Fase móvil A: CO2, Fase móvil B: MEOH(0.1 % 2M NH3-MEOH); Caudal: 100 mL/min; Gradiente: isocrático 30 % B; RT1(min): 4; RT2(min): 6; Disolvente de la muestra: MEOH; Volumen de inyección: 3 mL; Número De Tiradas: 30) para proporcionar el primer isómero eluyente 6-((1R,5S,6s)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)hexan-1-ol (1.4 g, 44 %, ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.51 – 3.32 (m, 4H), 2.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.38 – 1.19 (m, 4H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 1.15 (s, 2H)) y el segundo isómero eluyente 6-((1R,5S,6r)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)hexan-1-ol (1,4 g, 44 %, ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 4H), 2.42 (dt, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 4H), 1.37 (dt, *J* = 15.7, 6.8 Hz, 8H) como aceites incoloros. LC/MS (ESI,

m/z): $[(M + H)]^+$ = 353.1, 355.1 para ambos.

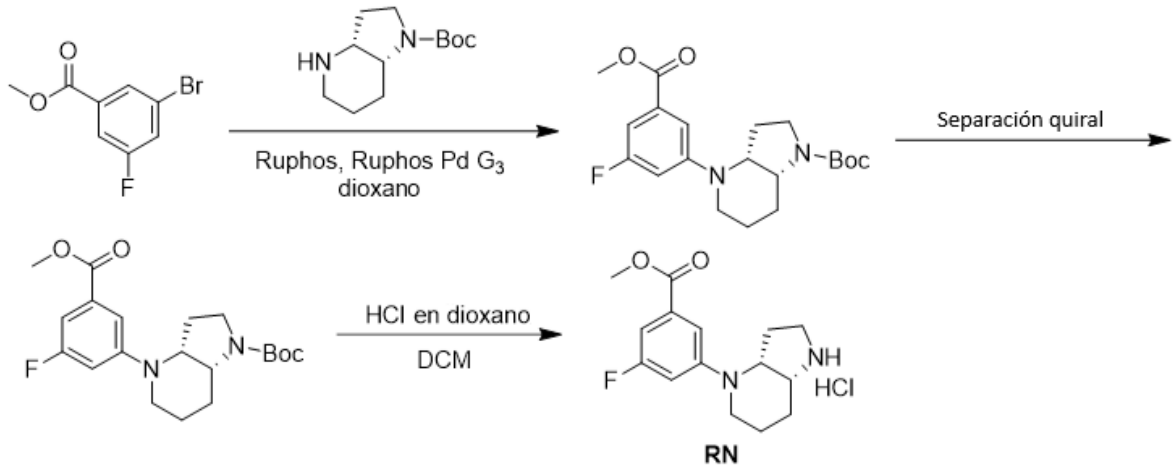
[001536] (1R,5S,6s)-3-(2-bromopiridin-4-il)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio RM)



RK **RM**

[001537] A una solución agitada de 6-[(1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]hexan-1-ol (2 g, 6 mmol, Intermedio RK) en THF (15 mL) se añadieron PPTS (0.28 g, 1.13 mmol) y DHP (4.76 g, 56.6 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas adicionales a 50 °C. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (3:1), para obtener el compuesto del título (2.18 g, 88 % de rendimiento) en forma de aceite blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 437.2, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H + 2)]^+$= 439.2.

[001538] 3-[(3*aR*,7*aR*)-octahidropirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato de metilo (Intermedio RN)



RN

[001539] Paso 1 - *Terc*-butilo (3aR,7aR)-4-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato

[001540] A una solución agitada de 3-bromo-5-fluorobenzoato de metilo (2 g, 9 mmol) y terc-butilo (3aR,7aR)-octahidropirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato (1.94 g, 8.58 mmol, CAS# 1821737-93-2) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (5.59 g, 17.2 mmol) y {1,3-bis[2,6-bis(pentan-3-il)fenil]-4,5-dicloro-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il}dicloro(2-metil-1lambda4-piridin-1-il)paladio (0.72 g, 0.86 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada,

la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (5:1), para obtener el compuesto del título (3.1 g, 95 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 379.2.

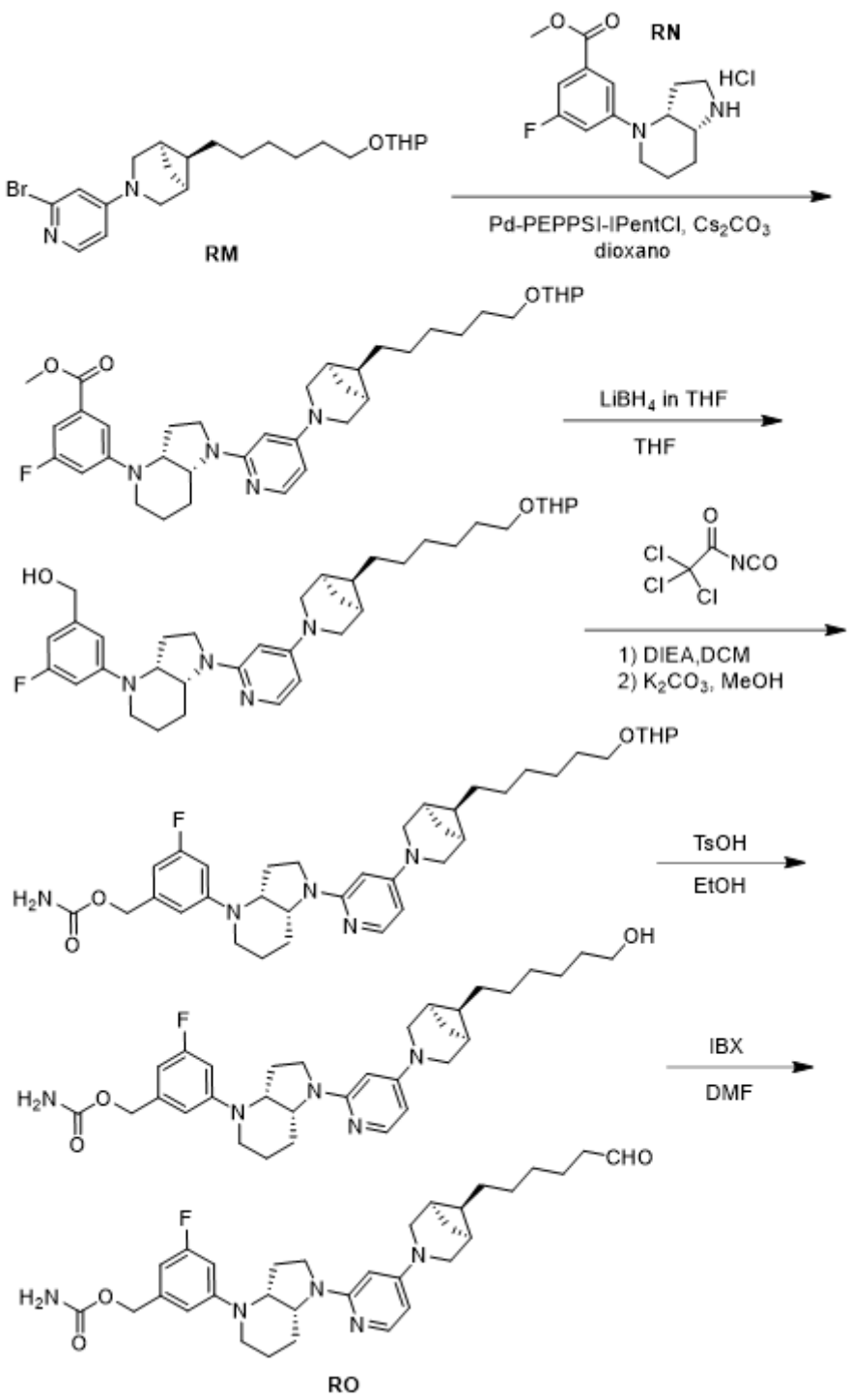
[001541] Paso 2 - *Terc*-butilo (3aR,7aR)-4-(3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato

[001542] *Terc*-butilo (3aR,7aR)-4-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (4 g, 10 mmol) se separó por HPLC (Columna: CHIRALCEL OJ-H, 30mm*250mm; Fase móvil A: Hex(0.5 % DEA)--HPLC, Fase móvil B: MeOH: EtOH=1: 1--HPLC; Caudal: 100 mL/min; Gradiente: isocrático 2 % B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 10.1; RT2(min): 13.5; Disolvente de la muestra: EtOH; Volumen de inyección: 10 mL) para obtener el primer isómero eluyente, el *terc*-butil (3aR,7aR)-4-(3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (1.5 g, 38 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 379.3. Estereoquímica absoluta asignada arbitrariamente.

[001543] Paso 3 - 3-fluoro-5-((3aR,7aR)-octahidro-4H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-4-il)benzoato de metilo

[001544] A una solución agitada de terc-butilo (3aR,7aR)-4-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil]-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-carboxilato (3.1 g, 8.2 mmol) en DCM (30 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (30 mL, 120mmol) gota a gota a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con Et_2O (50 mL) para obtener el compuesto del título (2.5 g, 97 %) como aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H - 56)]^+$= 279.2.

[001545] {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(6-oxohexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metil carbamato (Intermedio RO)



[001546] Paso 1 - 3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato de metilo

[001547] A una solución agitada de (1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-bromopiridin-4-il)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-

azabiciclo[3.1.1]heptano (1 g, 2 mmol, Intermedio RM) en dioxano (10 mL) se añadió 3-[(3a*R*,7a*R*)-octahidropirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato de metilo (0.64 g, 2.3 mmol, Intermedio RN), Cs_2CO_3 (2.23 g, 6.86 mmol) y Pd-PEPPSI-IPentCl_2 (0.19 g, 0.23 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales a 100 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (590 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =635.4.

[001548] Paso 2 - {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metanol

[001549] A una solución agitada de 3-[(*3aR,7aR*)-1-{4-[(*1R,5S,6s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato (0.58 g, 0.91 mmol) en THF (8 mL) se añadió $LiBH_4$ (0.10 g, 4.6 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas adicionales a 50 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (471 mg) en forma de sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =607.4.

[001550] Paso 3 - {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato

[001551] A una solución agitada de {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metanol (631 mg, 1.04 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron DIEA (0.36 mL, 2.1 mmol) y tricloroetanocarbonil isocianato (391.79 mg, 2.080 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó 1 hora a rt. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL). A la mezcla anterior se añadió K_2CO_3 (431.13 mg, 3.120 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más a rt. Al terminar, la mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (549 mg) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =650.6.

[001552] Paso 4 - {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato

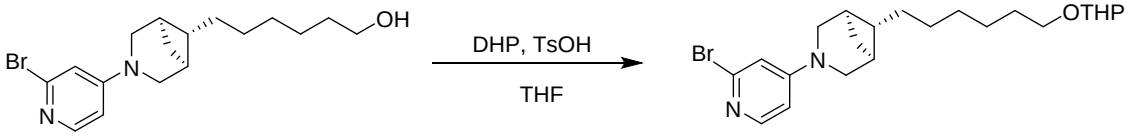
[001553] A una solución agitada de {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metil carbamato (524 mg, 0.806 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió T_SOH (138.85 mg, 0.806 mmol) a rt. La

mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4CO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 30 %-70 % B en 40 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 60 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (243 mg, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =566.4.

[001554] Paso 5 - {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(6-oxohexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato

[001555] A una solución agitada de {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*s*)-6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metil carbamato (117 mg, 0.207 mmol) en DMF (2 mL) se añadió IBX (173.73 mg, 0.621 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó 12 hora a rt. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EA (3 x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 / MeOH 10:1) para obtener el compuesto del título (68 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =564.4.

[001556] (1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-bromopiridin-4-il)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio CW)

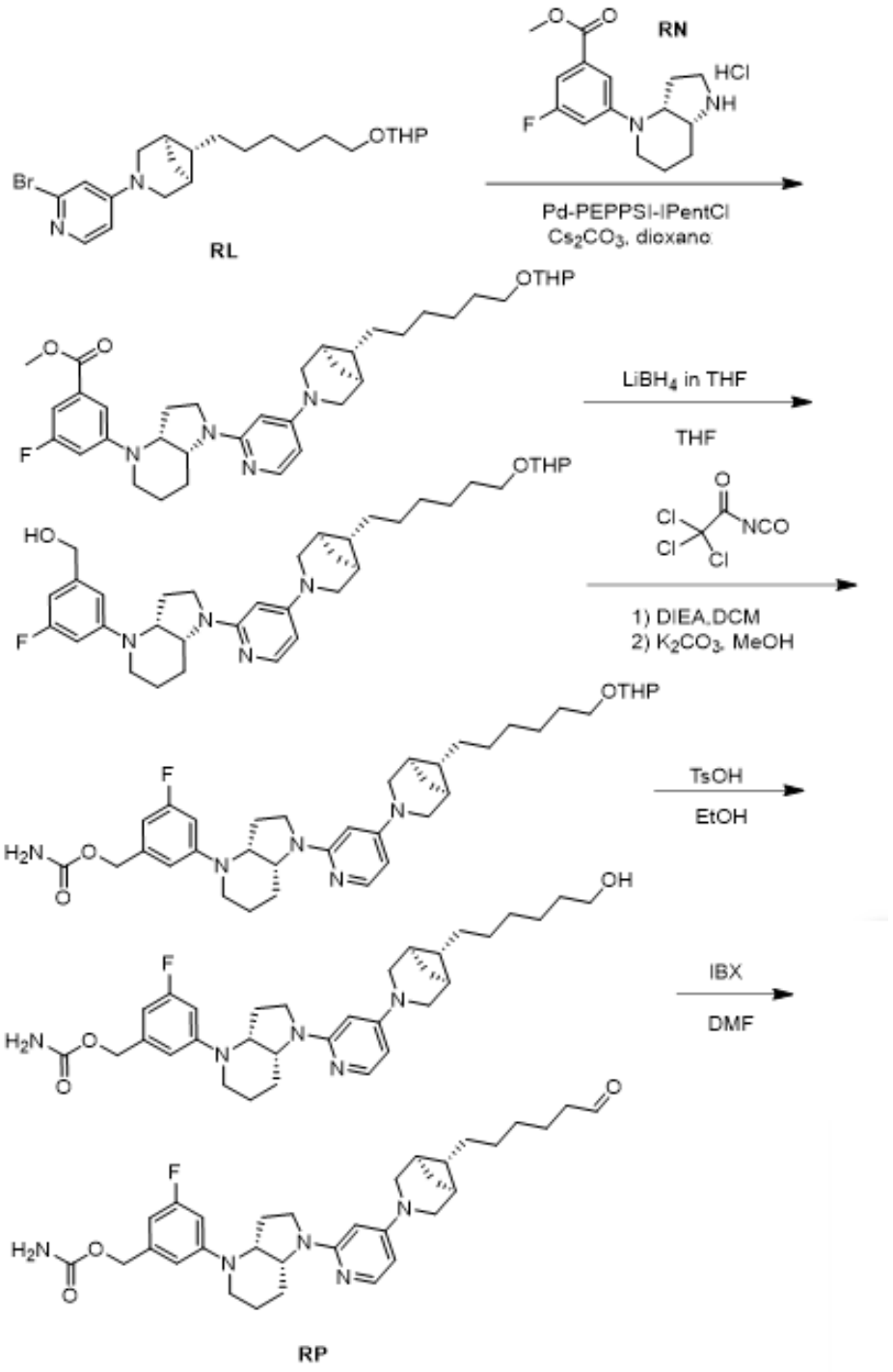


CV **CW**

[001557] A una solución agitada de 6-[(1*R*,5*S*,6*r*)-3-(2-bromopiridin-4-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]hexan-1-ol (2.4 g, 6.8 mmol, Intermedio CV) y DHP (5.71 g, 67.9 mmol) en THF (24.00 mL) se añadió PPTS (341.42 mg, 1.359 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 hora a 50 °C. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-24 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 25 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 92 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (2.4 g, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 437.20, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H + 2)]^+$= 439.2.

[001558] {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-(6-oxohexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-

il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}carbamato de metilo(IntermedioRP)



[001559] Paso1 - 3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato

[001560] A una solución agitada de clorhidrato de 3-[(3aR,7aR)-octahidropiridrolo[3,2-b]piridin-4-

il]-5-fluorobenzoato de metilo (720 mg, 2.29 mmol, Intermedio RN) y (1R,5S,6r)-3-(2-bromopiridin-4-il)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (1.00 g, 2.29 mmol, Intermedio RL) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl (288.45 mg, 0.343 mmol) y Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.57 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El producto residual se purificó mediante flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-24 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l TFA); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 25 % - 95 % B en 30 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 62 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (350 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 635.4.

[001561] Paso 2 - {3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metanol

[001562] A una solución agitada de 3-[(3*aR*,7*aR*)-1-{4-[(1*R*,5*S*,6*r*)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorobenzoato (440 mg, 0.693 mmol) en THF (10 mL) se añadió $LiBH_4$ (1.73 mL, 3.47 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (400 mg) en forma de sólido gris. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 607.4.

[001563] Paso 3 - {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato

[001564] A una solución agitada de {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metanol (400 mg, 0.659 mmol) y DIEA (0.23 mL, 1.31 mmol) en THF (5 mL) se añadió anhídrido 2,2,2-tricloroacético cianhídrico (496.72 mg, 2.636 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL). A la mezcla anterior se añadió K_2CO_3 (182.20 mg, 1.318 mmol) a rt. La reacción se agitó durante 0.5 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (740 mg) en forma de sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 650.4.

[001565] Paso 4 - {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-

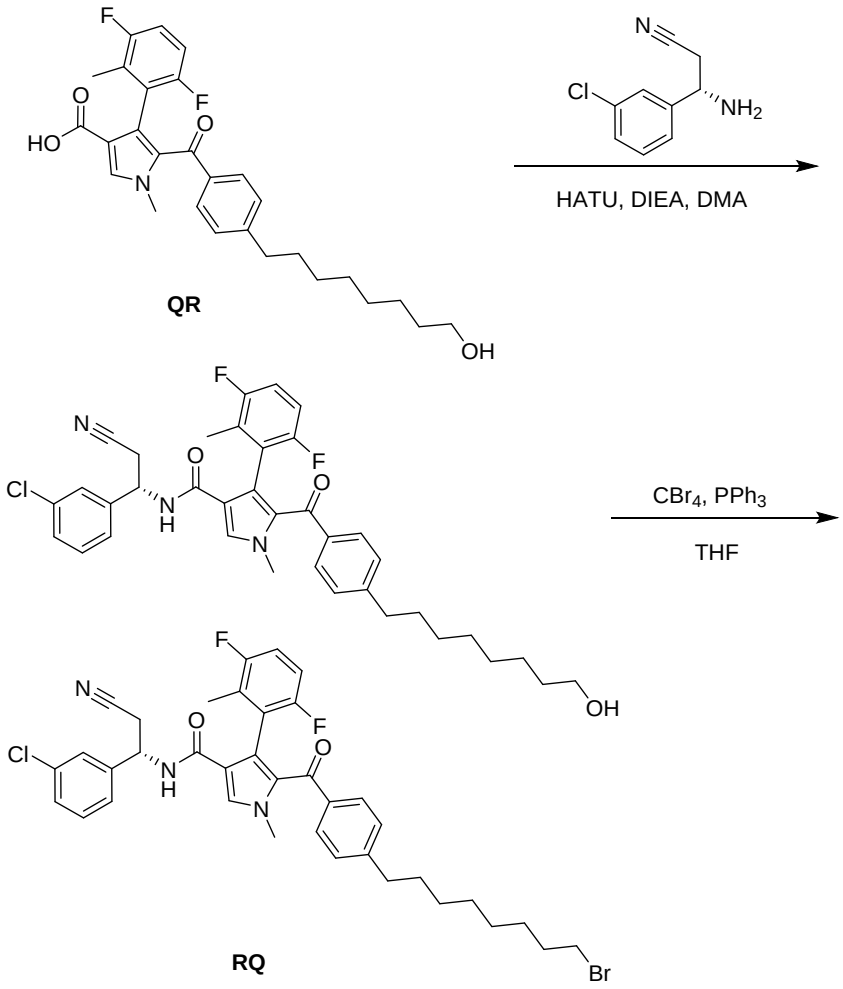
il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato

[001566] Una solución de {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-[6-(oxan-2-iloxi)hexil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metilcarbamato (740 mg, 1.14 mmol) y TsOH (235.31 mg, 1.367 mmol) en EtOH (8 mL) se agitó durante 1 hora a 80 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó por flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-24 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 40 % - 90 % B en 30 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 86 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (200 mg, 31 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 566.4.

[001567] Paso 5 - {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-(6-oxohexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}carbamato de metilo

[001568] A una solución agitada de {3-[(3aR,7aR)-1-{4-[(1R,5S,6r)-6-(6-hidroxihexil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]piridin-2-il}-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-4-il]-5-fluorofenil}metil carbamato (160 mg, 0.283 mmol) en DMF (2 mL) se añadió IBX (237.58 mg, 0.849 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 / MeOH 10:1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 564.3.

[001569] 5-[4-(8-bromooctil)benzoil]-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-cianoetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio RQ)



[001570] Paso 1 - *N*-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-cianoetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(8-hidroxioctil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida

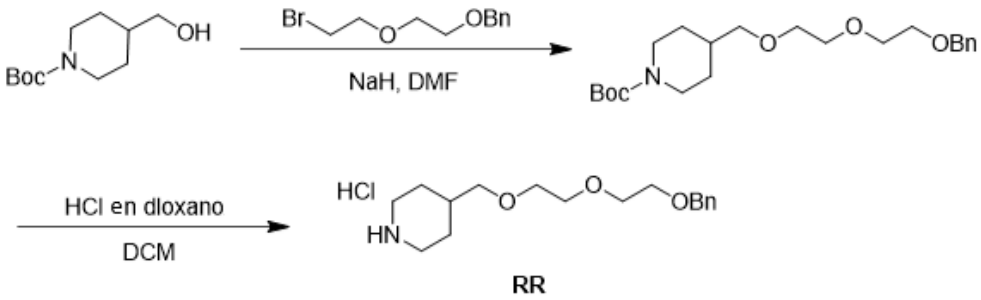
[001571] A una solución agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(8-hidroxioctil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (200 mg, 0.414 mmol, Intermedio QR) y DIEA (110 mg, 0.851 mmol) en DMA (5 mL) se añadieron clorhidrato de (3S)-3-amino-3-(3-clorofenil)propanenitrilo (140 mg, 0.645 mmol, CAS# 1228558-95-9) y HATU (240 mg, 0.631 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó por cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH4HCO3), gradiente de 45 % a 70 % en 25 min; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (250 mg, 94 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 646.3.

[001572] Paso 2 - 5-[4-(8-bromooctil)benzoil]-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-cianoetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida

[001573] A una mezcla agitada de N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-2-cianoetil]-4-(3,6-difluoro-2-

metilfenil)-5-[4-(8-hidroxioctil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida (100 mg, 0.155 mmol) en THF (5 mL) se añadieron CBr_4 (102.64 mg, 0.310 mmol) y PPh_3 (81.18 mg, 0.310 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó por pre-TLC (PE / EA 1:1) para obtener el compuesto del título (100 mg, 91 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^-$= 706.2.

[001574] 4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidina (Intermedio RR)



RR

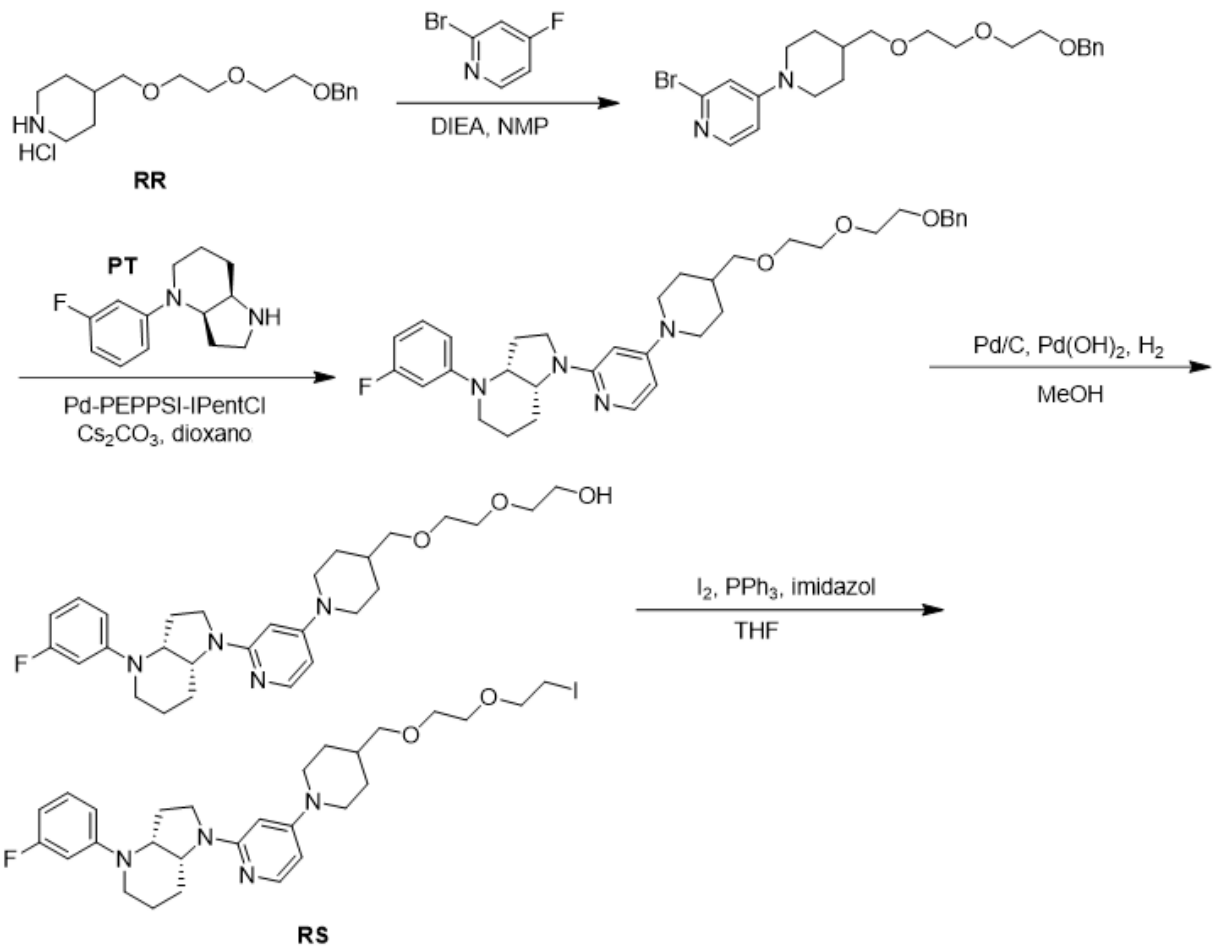
[001575] Paso 1 - *Terc*-butilo 4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidina-1-carboxilato

[001576] A una mezcla agitada de *terc*-butilo 4-(hidroximetil) piperidina-1-carboxilato (5 g, 20 mmol, CAS# 123855-51-6) y NaH (1.40 g, 35.1 mmol) en DMF (50 mL) se añadió {[2-(2-bromoetoxi) etoxi] metil} benceno (6.62 g, 25.6 mmol, CAS# 125562-32-5) en porciones a 0n°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 hora a rt en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la reacción se apagó con NH_4Cl saturado (ac.) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x500 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 75 % - 95 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 80 % B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (2.5 g, 27 % de rendimiento) como un líquido amarillo.^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 4H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H),2.70 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.20 – 1.06 (m, 2H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 394.5.

[001577] Paso 2 - 4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidina

[001578] A una mezcla agitada de *terc*-butilo 4-({2-[2-(benciloxi) etoxi] etoxi} metil) piperidina-1-carboxilato (2.5 g, 6.4 mmol) en DCM (15 mL) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (15 mL, 60 mmol) gota a gota a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.5 g) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 294.2.

[001579] (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-(4-((2-(2-yodoetoxi)etoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (Intermedio RS)



[001580] Paso 1 - 4-(4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidin-1-il)-2-bromopiridina

[001581] A una mezcla agitada de 4-({2-[2-(benciloxi) etoxi] etoxi} metil) piperidina (2.5 g, 8.5 mmol, Intermedio RR) y 2-bromo-4-fluoropiridina (1.80 g, 10.2 mmol, CAS# 357927-50-5) en NMP (25 mL) se añadió DIEA (3.30 g, 25.6 mmol) gota a gota a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 130 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 65 % - 85 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 70% B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (2.6 g, 68 % de rendimiento) como un líquido amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.83 (dt, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 3.76– 3.57 (m, 8H), 3.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (td, *J* = 12.8, 2.6 Hz, 2H), 1.87 (m, *J* = 14.7, 9.3, 4.9 Hz, 3H), 1.38 – 1.19 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 449.3.

[001582] Paso 2 - (3aR,7aR)-1-(4-(4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-4-(3-fluorofenil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

[001583] A una mezcla agitada de 4-[4-({2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}metil)piperidin-1-il]-2-bromopiridina (1 g, 2 mmol) y (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrolo[3,2-b]piridina (0.58 g, 2.63 mmol, Intermedio PT) en dioxano (10 mL) se añadieron Cs_2CO_3 (2.18 g, 6.70 mmol) y {1,3-bis[2,6-bis(pentan-3-il)fenil]-4,5-dicloro-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il}dicloro(2-metil-1lambda4-piridin-1-il)paladio (0.19 g, 0.22 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l TFA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 42 % B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (960 mg, 73 % de rendimiento) como sólido marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.75 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.22 (c, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.27(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.67 (m, *J* = 19.9, 9.4, 6.5, 3.9 Hz, 9H), 3.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.38 (d,*J* = 6.1 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 0H), 1.99 (s, 2H), 1.91 (t, *J* = 13.6 Hz, 3H), 1.75 – 1.64 (m,1H), 1.39 – 1.25 (m, 5H); LC/MS (ESI, *m/z*): $[(M + H)]^+$ = 589.8.

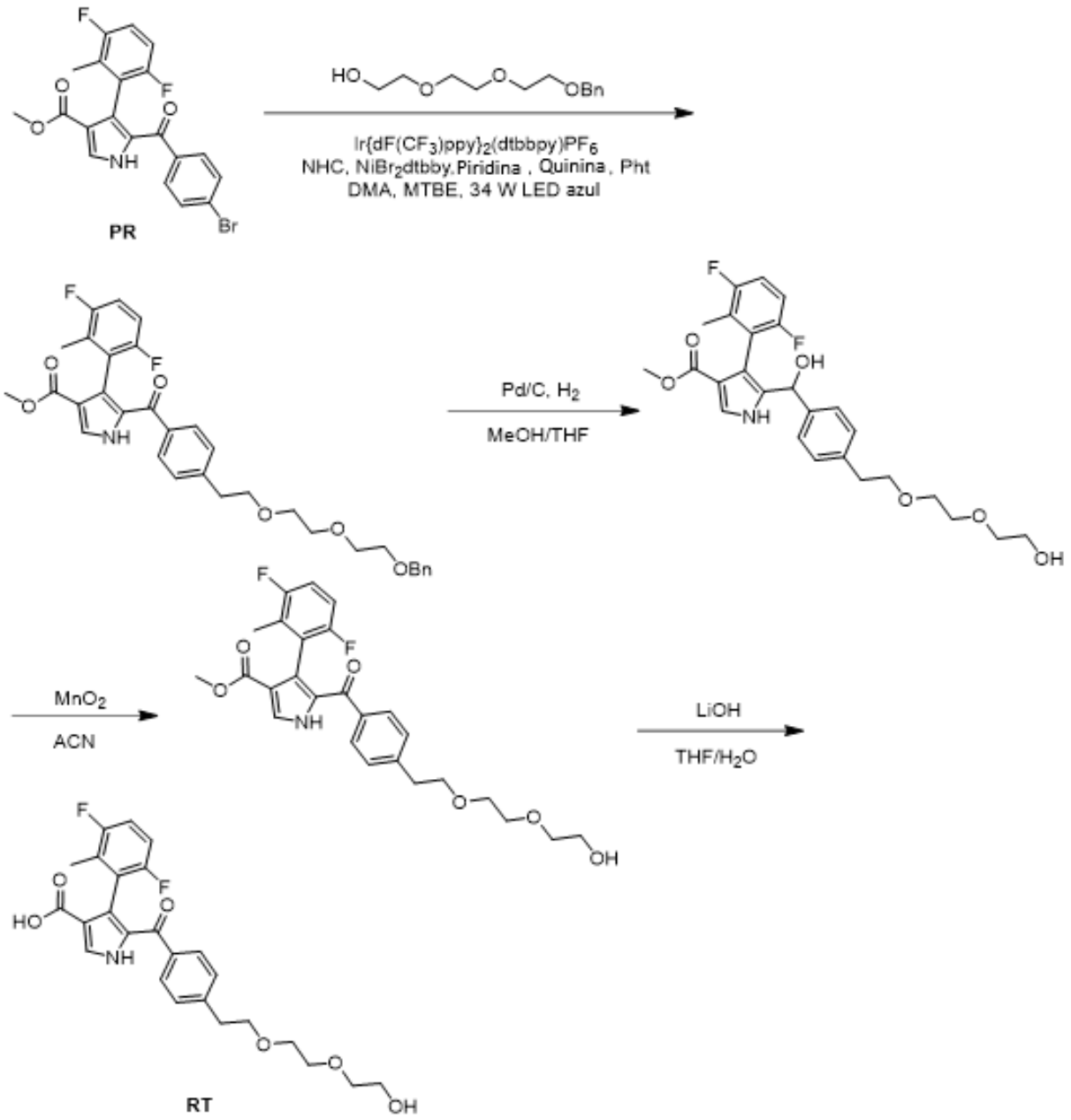
[001584] Paso 3 - (3aR,7aR)-1-(4-(4-((2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-4-(3-fluorofenil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

[001585] A una mezcla agitada de 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b] piridin-1-il]-4-[4-({2-[2-(benciloxi) etoxi] etoxi} metil) piperidin-1-il] piridina (960 mg, 1.63 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron Pd/C (250 mg, 2.35 mmol) y $Pd(OH)_2$/C (250 mg, 1.78 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (5x30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (590 mg, rendimiento de 73%) en forma de un aceite de color pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 7.21 (c, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 – 6.49 (m, 1H), 6.28 (s, 0H), 5.55 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz,1H), 4.31 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.46 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H),2.89 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.05 (m, 8H), 2.05 – 1.61 (m, 3H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 498.3.

[001586] Paso 4 - (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-1-(4-(4-((2-(2-yodoetoxi)etoxi)metil)piperidin-1-il)piridin-2-il)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

[001587] A una mezcla agitada de 2-{2-[(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]etoxi}etanol (200 mg, 0.401 mmol) y PPh_3 (263 mg, 1.00 mmol) en THF (2 mL) se añadieron 1H-imidazol (68 mg, 1.0 mmol) e I_2 (407 mg, 1.61 mmol) en porciones a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se purificó por TLC preparativa (DCM / MeOH 15:1) para obtener el compuesto del título (200 mg, 81.94 %) como un semisólido marrón rojizo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (td, *J* = 7.0, 6.2, 4.1 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dt, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H),6.40 (dd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (dt, *J* = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 4H), 3.49 (d, *J* = 12.5 Hz,1H), 3.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 12.7 Hz, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 0H), 2.03 (s, 2H), 1.98 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H),1.91 (s, 0H), 1.79 (c, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.9 Hz, 4H), 1.28 (s, 1H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 608.5.

[001588] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (Intermedio RT)



[001589] Paso 1 - 5-[4-(2-{2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}etil)benzoil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato

[001590] A una mezcla agitada de 2-{2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}etanol (1.25 g, 5.18 mmol, CAS# 55489-58-2)in 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL) se añadió fluoruro de 5,7-di-terc-butil-3-fenil-1,3lambda5-benzoxazol-3-ilio trifluoruro de boro (2.05 g, 5.18 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 20 min a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió piridina (0.27 g, 3.45 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla

resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con 2-metoxi-2-metilpropano (20 mL). El filtrado se utilizó directamente. A una mezcla agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (1.5 g, 3.5 mmol, Intermedio PR) y catalizador de níquel (84.10 mg, 0.173 mmol) en DMA (20 mL) se añadieron ftalimida (101.65 mg, 0.691 mmol) y 1-azabiciclo[2.2.2]octano (672.12 mg, 6.045 mmol) a rt en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió filtrado a rt. El vial se agitó a 1500 rpm y se irradió con módulos LED de 450 nm al 100 % de intensidad luminosa en un fotorreactor integrado PennOC durante 2 horas. Una vez completado, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EA (1:1), para obtener el compuesto del título (1 g, 50 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =578.3.

[001591] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[hidroxi(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}fenil)metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001592] Una mezcla de 5-[4-(2-{2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}etil)benzoil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (800 mg, 1.39 mmol) y Pd/C (200 mg, 1.88 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Al terminar, la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH (3x30 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo pardo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =490.2.

[001593] Paso 3 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo

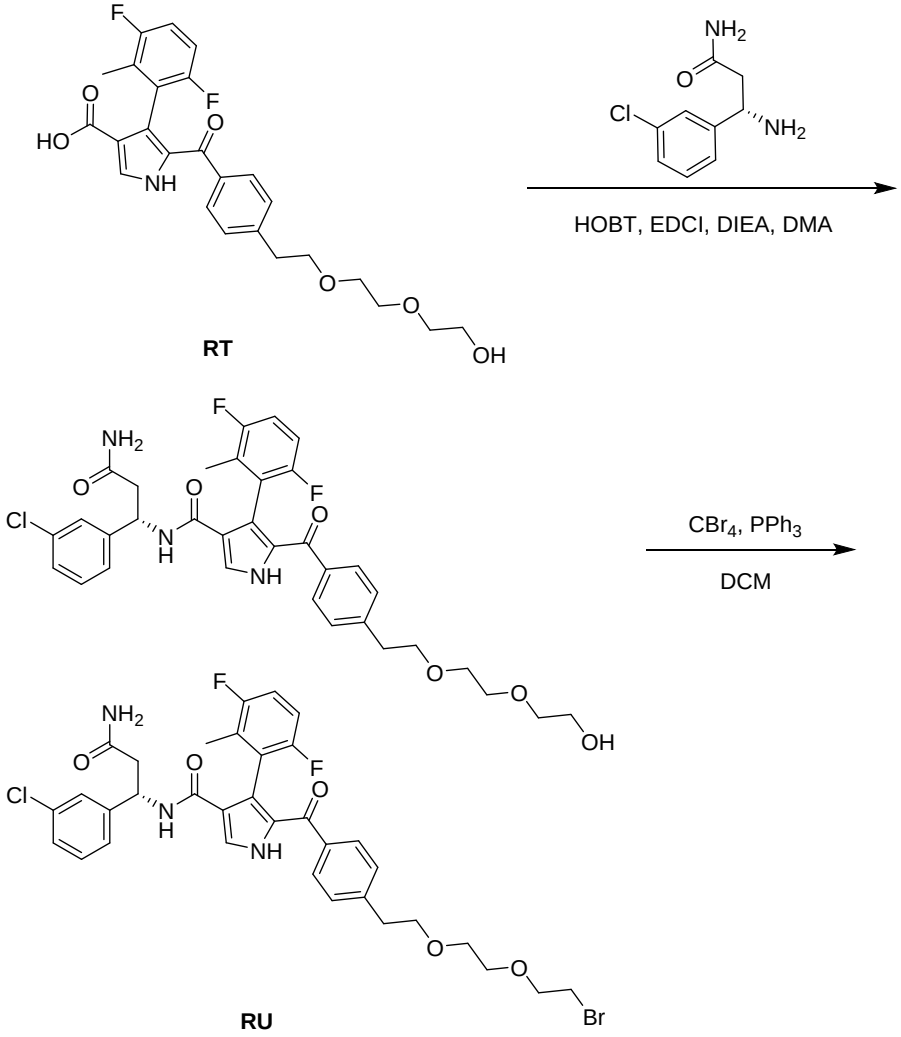
[001594] Una mezcla de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[hidroxi(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}fenil)metil]-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.02 mmol) y MnO_2 (443.99 mg, 5.105 mmol) en ACN (8 mL) se agitó durante 2 horas a 60 °C en atmósfera de aire. Al terminar, la mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con MeCN (3x10 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (150 mg, 30 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): [(M + H)]+ =488.2.

[001595] Paso 4 - Ácido 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1H-pirrol-3-carboxílico

[001596] Una mezcla de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0.615 mmol) y $LiOH.H_2O$ (15.00 mL, 29.98 mmol) en THF (15 mL) se agitó durante 16 horas a 60 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se acidificó a pH 4 con HCl conc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L

NH_4HCO_3), gradiente del 20% al 50% en 25 minutos; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (220 mg, 76% de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 11.99 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 4.57-4.32 (m, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 8H), 3.42 (dd, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =474.2.

[001597] (3S)-3-{[5-(4-{2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etil}benzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]formamido}-3-(3-clorofenil)propenamida (Intermedio RU)



[001598] Paso 1 - (3S)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1H-pirrol-3-il]formamido}propenamida

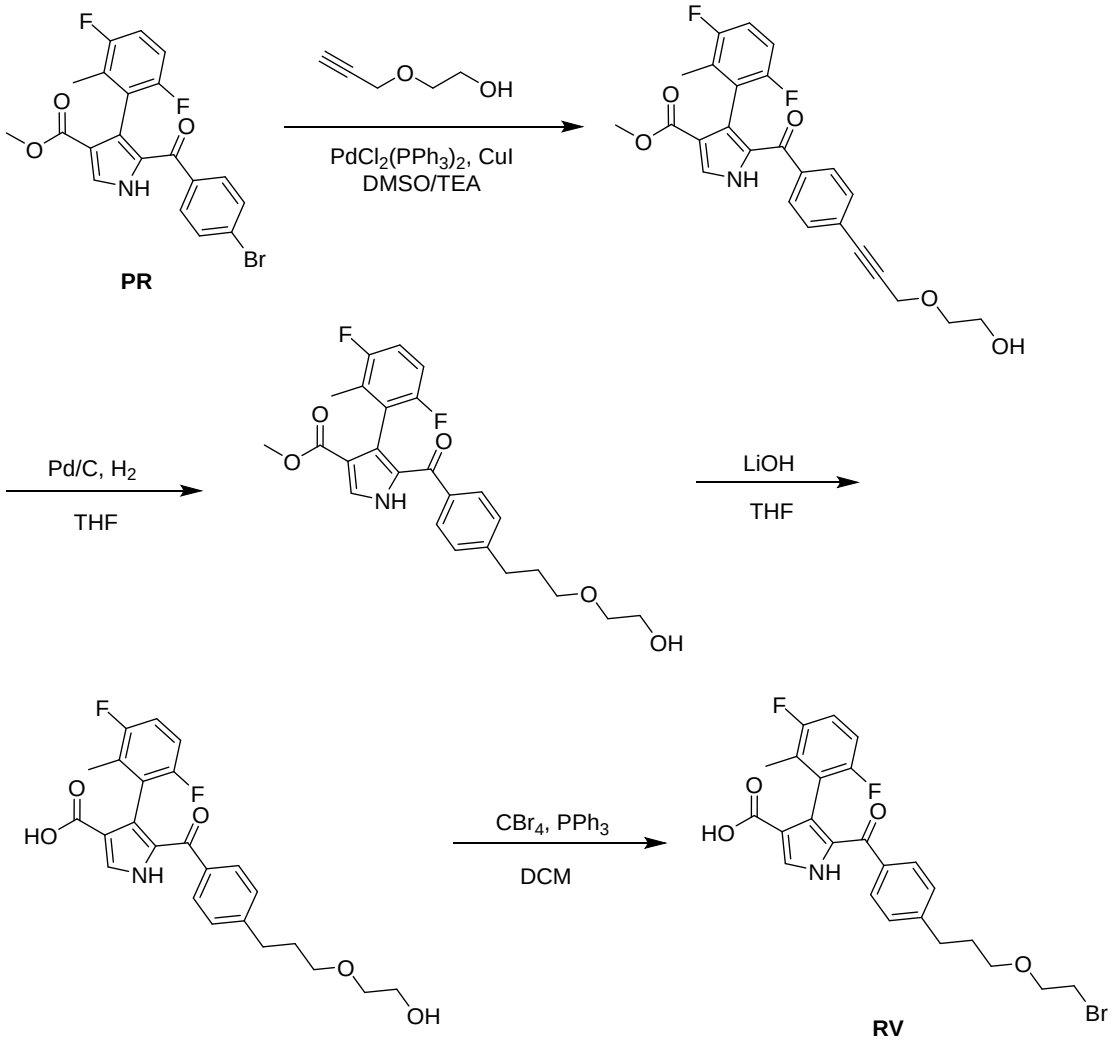
[001599] A una mezcla agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1H-pirrol-3-carboxílico (200 mg, 0.422 mmol, Intermedio RT) y EDCI (121.46 mg, 0.633 mmol), DIEA (163.79 mg, 1.266 mmol) en DMA (4 mL) se añadió (3S)-3-amino-3-(3-

clorofenil)propanamida (167.82 mg, 0.844 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), gradiente de 25 % a 50 % en 20 min; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (200 mg, 72 % de rendimiento) como sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.15 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.01 (m, 4H), 6.97 (dd, *J* = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 6.77-6.56 (m, 2H), 6.07 – 5.80 (m, 2H), 5.45 – 5.32 (m, 1H), 3.80 – 3.42 (m, 10H), 2.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.71 – 2.39 (m, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =654.1.

[001600] Paso2 - (3S)-3-{[5-(4-{2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etil}benzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]formamido}-3-(3-clorofenil)propanamida

[001601] A una mezcla agitada de (3S)-3-(3-clorofenil)-3-{[4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil}benzoil)-1H-pirrol-3-il]formamido}propanamida (100 mg, 0.153 mmol) y PPh_3 (60.15 mg, 0.229 mmol) en DCM (2 mL) se añadió CBr_4 (60.84 mg, 0.184 mmol) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente del 30 % al 65 % en 25 minutos; detector, UV 254 nm) para obtener el compuesto del título (100 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.79 (d, *J* = 28.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.83 – 6.53 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.68 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 3H), 3.48-3.21 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 23.2, 2.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI, m/z): [(M + H)]+ =717.0.

[001602] Ácido 5-{4-[3-(2-bromoetoxi)propil]benzoil}-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico (Intermedio RV)



[001603] Paso 1 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)prop-1-in-1-il]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxilato

[001604] A una solución agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (880 mg, 2.03 mmol, Intermedio PR) y 2-(prop-2-in-1-iloxi)etanol (305 mg, 3.046 mmol, CAS# 3973-18-0) en DMSO (15 mL) y TEA (5 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (234 mg, 0.202 mmol) y CuI (77 mg, 0.404 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (900 mg, 98 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =453.4.

[001605] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001606] Una solución de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)prop-1-in-1-il]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (750 mg, 1.65 mmol) y Pd/C (400 mg, 3.76 mmol) en THF (30 mL) se agitó durante 3 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (3x1 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (850 mg, 90 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =457.5.

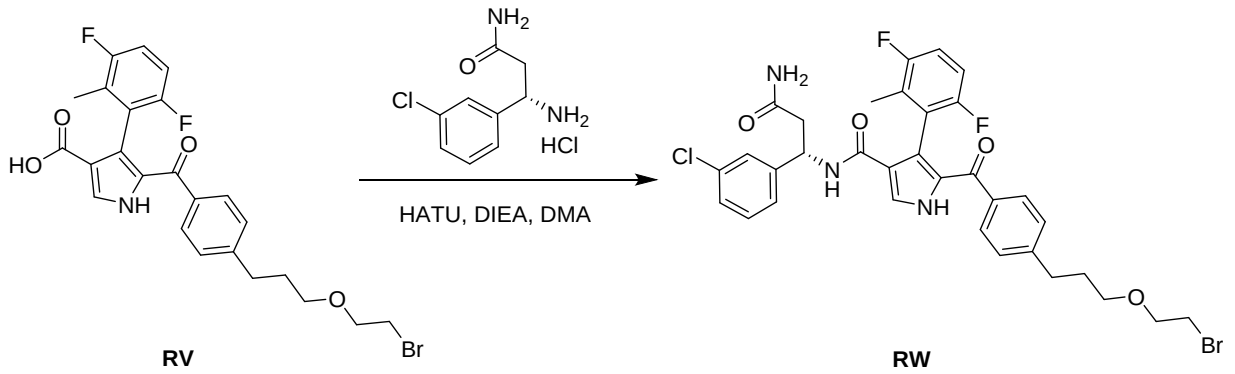
[001607] Paso 3 - Ácido 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxílico

[001608] A una mezcla agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (800 mg, 1.75 mmol) en THF (30 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (30 mL, 60 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (20 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl conc. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 30 % - 50 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 42 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (530 mg, 68 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 443.4.

[001609] Paso 4 - Ácido 5-{4-[3-(2-bromoetoxi)propil]benzoil}-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico

[001610] Se agitó una solución de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-{4-[3-(2-hidroxietoxi)propil]benzoil}-1H-pirrol-3-carboxílico (500 mg, 1.13 mmol) y PPh_3 (590 mg, 2.25 mmol) en DCM (30 mL) durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (170 mg, 30 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 506.3.

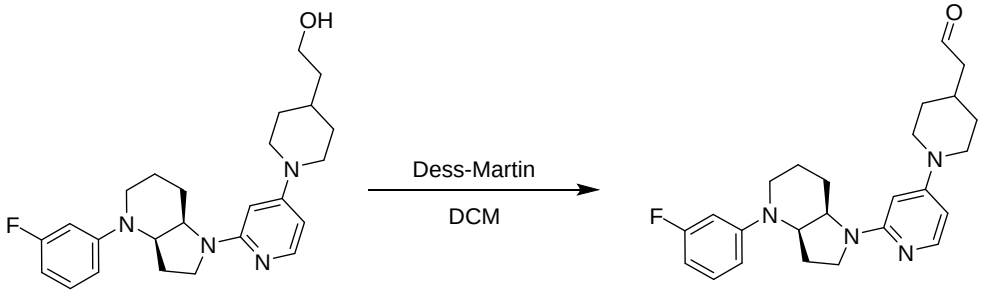
[001611] (3S)-3-[(5-{4-[3-(2-bromoetoxi)propil]benzoil}-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il)formamido]-3-(3-clorofenil)propanamida (Intermedio RW)



RV **RW**

[001612] A una solución agitada de ácido 5-{4-[3-(2-bromoetoxi)propil]benzoil}-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (90 mg, 0.18 mmol, Intermedio RV) y (3S)-3-amino-3-(3-clorofenil)propanamida (43 mg, 0.22 mmol) en DMA (3 mL) se añadieron DIEA (70 mg, 0.54 mmol) y HATU (102 mg, 0.268 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 45 % - 65 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 48 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (70 mg, 57 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 687.0.

[001613] 2-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)acetaldehído (Intermedio RX)



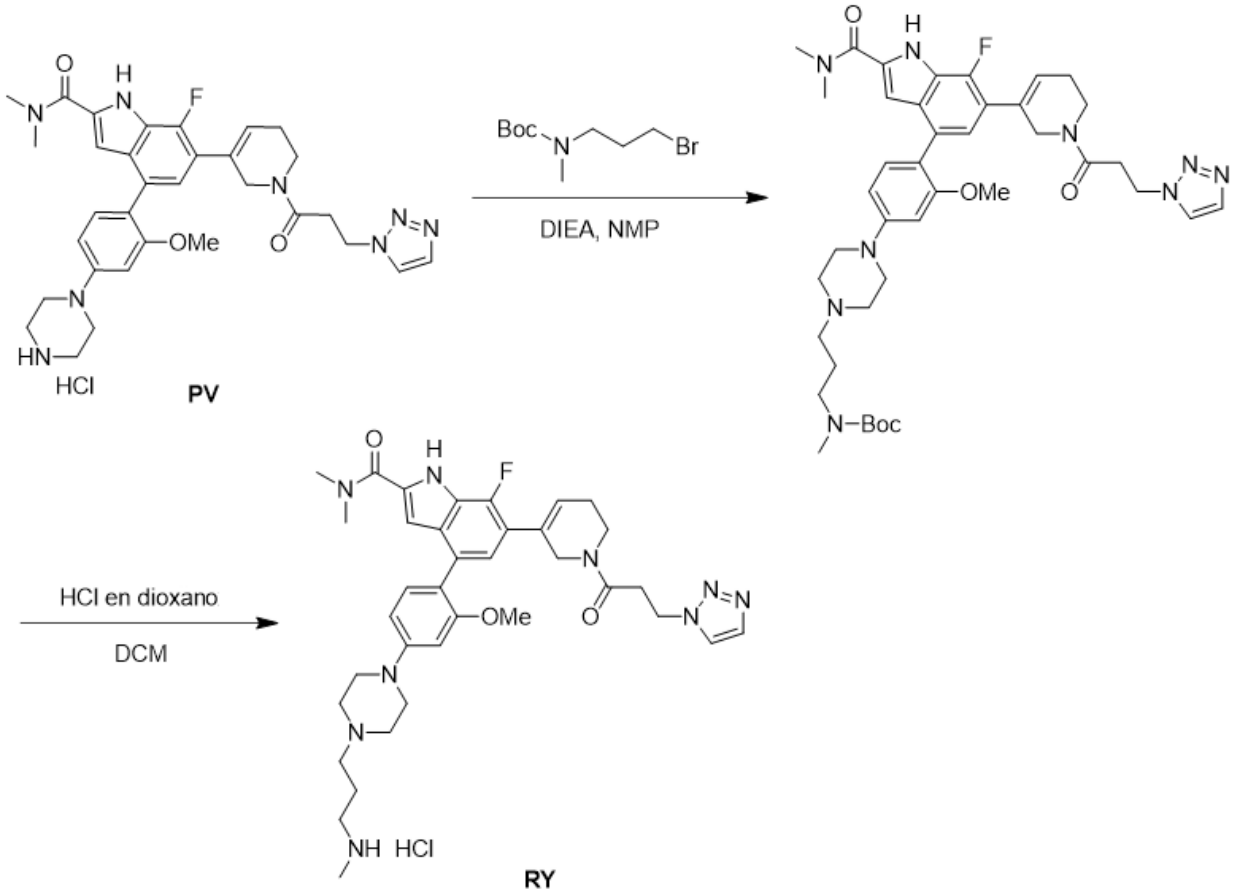
SA **RX**

[001614] Paso 1 - 2-(1-(2-((3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)octahidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)piridin-4-il)piperidin-4-il)acetaldehído

[001615] A una solución agitada de 2-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)etanol (300 mg, 0.707 mmol, Intermedio SA) en DCM (5mL) se añadió Dess-Martin periodinano (899.11 mg, 2.121 mmol) en porciones a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Una

vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0,1 % TFA), gradiente del 10 % al 30 % en 60 minutos; detector, UV 254 nm) para dar el compuesto del título (180 mg, 60 % de rendimiento rendimiento) como aceite marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 423.2.

[001616] 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(4-(3-(metilamino) propil) piperazin-1-il) fenil)-N, N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida clorhidrato (Intermedio RY)



[001617] Paso 1 - *Terc*-butilo (3-(4-(4-(6-(1-(3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)propil)(metil)carbamato

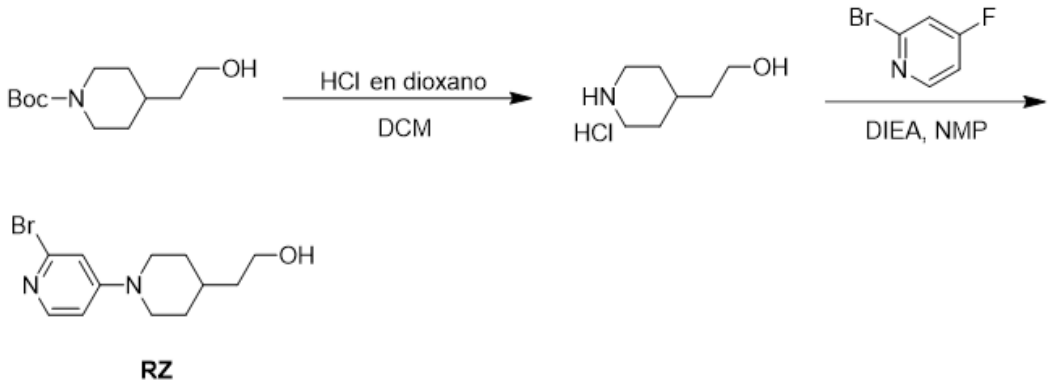
[001618] A una mezcla agitada de clorhidrato de 7-fluoro-4-[2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil]-*N*,*N*-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1*H*-indol-2-carboxamida (200 mg, 0.314 mmol, Intermedio PV) y *terc*-butilo N-(3-bromopropil)-N-metilcarbamato (120 mg, 0.476 mmol, CAS# 828272-19-1) en NMP (2 mL) se añadió DIEA (120 mg, 0.928 mmol) gota a gota a rt. La mezcla

resultante se agitó durante 2 hora a 110 °C. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 55 % - 75 % B en 25 min; Caudal: 60 mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 65 % B y se concentraron a presión reducida) para dar el compuesto del título (110 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 772.2$.

[001619] Paso 2 - Clorhidrato de 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il) propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(4-(3-(metilamino) propil) piperazin-1-il) fenil)-N, N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida

[001620] A una mezcla agitada de terc-butilo N-[3-(4-{4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-4-il]-3-metoxifenil}piperazin-1-il)propil]-N-metilcarbamato (110 mg, 0.142 mmol) en DCM (1 mL) se añadió HCl (g) (1 mL, 4 mmol) gota a gota a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 672.3$.

[001621] 2-[1-(2-Bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]etanol (Intermedio RZ)



RZ

[001622] Paso 1 - Clorhidrato de 4-piperidina etanol

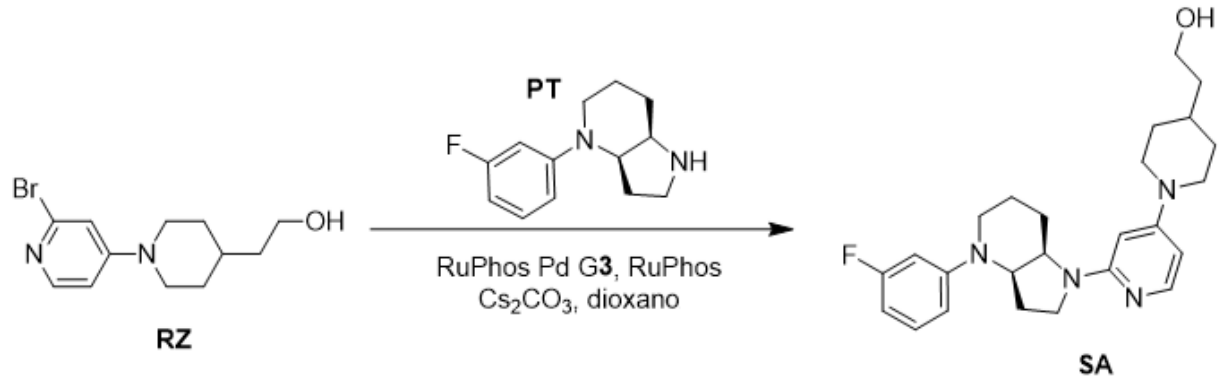
[001623] A una solución agitada de *terc*-butilo 4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato (28 g, 120 mmol, CAS# 89151-44-0) en DCM (150 mL) se añadió HCl (gas)en 1,4-dioxano (150 mL) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (20 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 130.2$.

[001624] Paso 2 - 2-[1-(2-Bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]etanol

[001625] A una mezcla agitada de clorhidrato de 4-piperidineetanol (20 g, 120 mmol) y 2-bromo-4-fluoropiridina (25.50 g, 144.9 mmol, CAS# 357927-50-5) en NMP (200 mL) se añadió DIEA (63.09 mL,

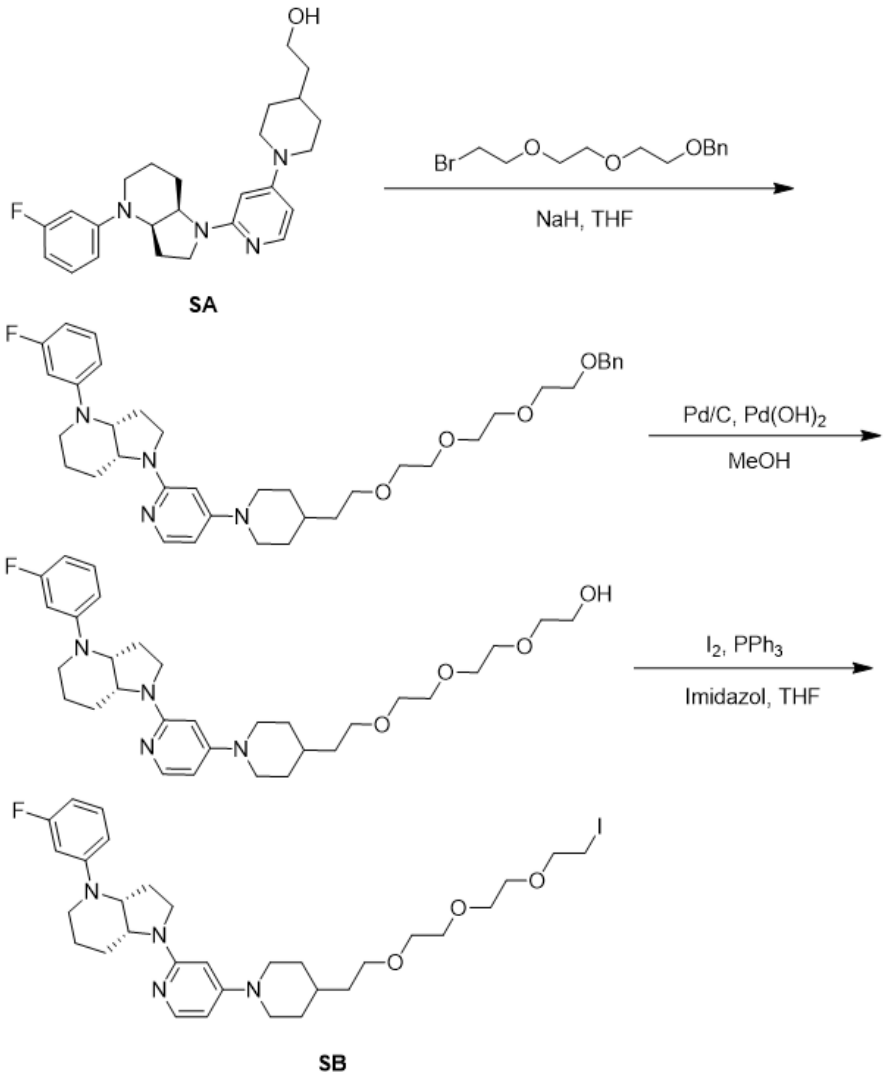
362.2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 130 °C. Al terminar, la mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (500 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 300 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por trituración con hexano (200 mL). La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con Et_2O (3 x 50 mL) para obtener el compuesto del título (22 g, 64 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 285.2, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H + 2)]^+$= 287.2.

[001626] 2-(1-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)etanol (Intermedio SA)



[001627] A una mezcla agitada de 2-[1-(2-bromopiridin-4-il)piperidin-4-il]etanol (800 mg, 2.81 mmol, Intermedio RZ) y (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (494.37 mg, 2.244 mmol, Intermedio PT) en dioxano (10 mL) se añadieron Pd-PEPPSI-IPentCl (235.96 mg, 0.281 mmol) y Cs_2CO_3 (2.74 g, 8.42 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l TFA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 60 % B en 25 min; Caudal: 90mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 48 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (650 mg, 55 % de rendimiento) como sólido marrón. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 425.2.

[001628] 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[4-(2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etoxi}etil)piperidin-1-il]piridina (Intermedio SB)



[001629] Paso 1 - 2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[4-(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)piperidin-1-il]piridina

[001630] A una mezcla agitada de 2-(1-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrol[3,2-*b*]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)etanol (600 mg, 1.41 mmol, Intermedio SA) y ({2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi}metil)benceno (642.72 mg, 2.119 mmol, CAS# 125562-32-5) en THF (20 mL) se añadió NaH (84.79 mg, 2.119 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 70 °C. Al terminar, la mezcla se enfrió a rt y se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 60 % B en 25

min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 58 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (800 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 647.2.

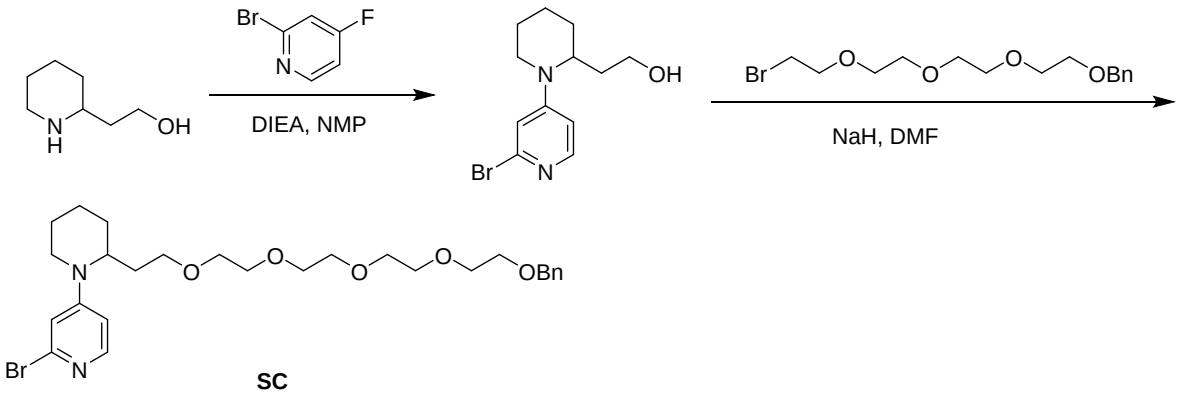
[001631] Paso 2 - 2-(2-{2-[2-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)etoxi]etoxi}etoxi)etanol

[001632] A una solución de 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[4-(1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)piperidin-1-il]piridina (800 mg, 1.24 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron Pd/C (131.62 mg, 1.237 mmol) y $Pd(OH)_2$/C (173.68 mg, 1.237 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El sistema de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, después se hidrogenó bajo globo de H_2 (~1 atm) a rt durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el Pd/C y el $Pd(OH)_2$/C se filtraron a través de celita. La torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 100 mL). El filtrado correspondiente se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (300 mg, 44 % de rendimiento) en forma de aceite marrón claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 557.2.

[001633] Paso 3 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[4-(2-{2-[2-(2-yodoetoxi)etoxi]etil)piperidin-1-il]piridina

[001634] A una mezcla agitada de 2-(2-{2-[2-(1-{2-[(3*aR*,7*aR*)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)etoxi]etoxi}etoxi)etanol (280 mg, 0.503 mmol) y PPh_3 (263.84 mg, 1.006 mmol) en THF (6 mL), se añadió I_2 (191.48 mg, 0.754 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (300 mg, 90 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ = 667.2.

[001635] 2-Bromo-4-[2-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-1-il]piridina (Intermedio SC)



SC

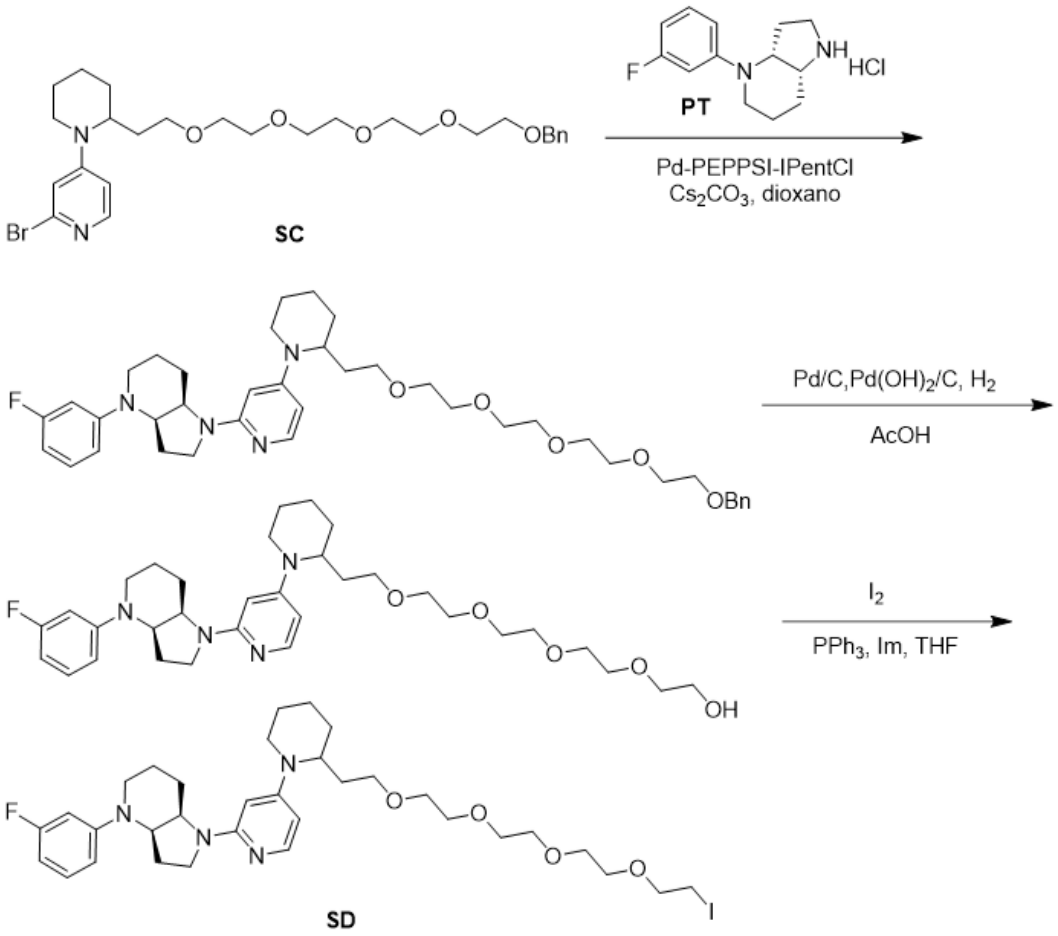
[001636] Paso 1 - 2-[1-(2-Bromopiridin-4-il)piperidin-2-il]etanol

[001637] A una solución agitada de 2-piperidina etanol (5 g, 40 mmol, CAS# 1484-84-0) y DIEA (13.48 mL, 77,}.40 mmol) en NMP (50 mL) se añadió 2-bromo-4-fluoropiridina (8.17 g, 46.4 mmol, CAS# 357927-50-5) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 120 °C. Al finalizar, la mezcla se enfrió a rt y se añadió agua (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (10 g, 83 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.75-1.44 (m, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 285.0, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ + 2$= 287.0.

[001638] Paso 2 - 2-Bromo-4-[2-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-1-il]piridina

[001639] A una solución agitada de 2-[1-(2-bromopiridin-4-il)piperidin-2-il]etanol (5 g, 20 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NaH (631.12 mg, 26.298 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A la mezcla anterior se añadió 13-bromo-1-fenil-2,5,8,11-tetraoxatridecano (9.13 g, 26.3 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas adicionales a 50 °C. Una vez completado el proceso, la mezcla se enfrió a rt y se apagó con NH_4Cl saturado (ac.) a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (6:1), para obtener el compuesto del título (5 g, 52 % de rendimiento) en forma de aceite marrón. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 -4.14 (m, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 12H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.45 (m, 6H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 551.2, LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ + 2$= 553.2.

[001640] 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[2-(14-yodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)piperidin-1-il]piridina (Intermedio SD)



[001641] Paso 1 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[2-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-1-il]piridina

[001642] A una solución agitada de clorhidrato de (3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-octahidropirrol[3,2-b]piridina (500 mg, 1.95 mmol, Intermedio PT) y Cs_2CO_3 (1.90 g, 5.84 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadieron 2-bromo-4-[2-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-1-il]piridina (1.29 g, 2.34 mmol, Intermedio SC) y Pd-PEPPSI-IPentCl (163.81 mg, 0.195 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (600 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 2 H), 3.69-3.65 (m, 12H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.56-3.49 (m, 4H), 3.46-3.32 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 8H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$=

691.5.

[001643] Paso 2 - 14-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol

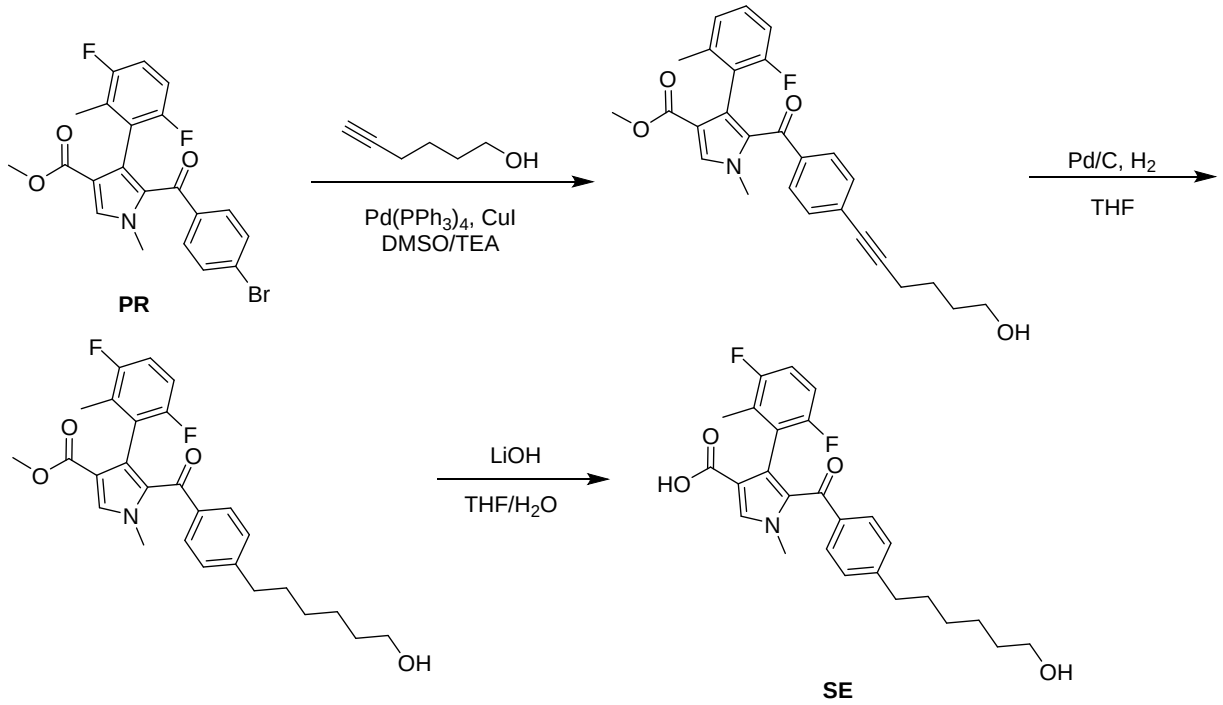
[001644] A una solución de 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[2-(1-fenil-2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il)piperidin-1-il]piridina (600 mg, 0.868 mmol) y CH_3COOH (0.5 mL) en 15 mL de MeOH se añadieron Pd/C (10 % en peso, 60 mg) y $Pd(OH)_2/C$ (10% en peso, 60 mg) en atmósfera de nitrógeno. El sistema de reacción se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces, después se hidrogenó bajo globo de H_2 (~1 atm) a 25 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, el Pd/C y el Pd(OH)2/C se filtraron a través de celita. La torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado correspondiente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 60 % -95 % B en 30 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 82 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (100 mg, 22 % de rendimiento) en forma de aceite blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.82-6.68 (m, 2H), 6.50-6.43 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 15H), 3.42-3.36 (m, 5H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.71-1.38 (m, 8H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 601.4.

[001645] Paso 3 - 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]-4-[2-(14-yodo-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)piperidin-1-il]piridina

[001646] A una solución agitada de 14-(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-2-il)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (100 mg, 0.166 mmol) e imidazol (28.33 mg, 0.415 mmol) en THF (4 mL) se añadieron PPh_3 (109.15 mg, 0.415 mmol) e I_2 (105.62 mg, 0.415 mmol) a rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a rt. Una vez completada, la reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ saturado (ac.) a rt. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 mL). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: MeOH; Gradiente: 60 % - 95 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 95 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (100 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.90-7.83 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.55-6.46 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.37-4.16 (m, 2H), 3.76

(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71-3.64 (m, 10H), 3.60-3.39 (m, 8H), 3.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.05-2.83 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 8H); LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 711.2.

[001647] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (Intermedio SE)



[001648] Paso 1 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihex-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo

[001649] A una mezcla agitada de 5-(4-bromobenzoil)-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (450 mg, 1.00 mmol, Intermedio PR) y hex-5-in-1-ol (197.05 mg, 2.008 mmol, CAS# 928-90-5) en DMSO (3 mL) se añadieron CuI (38.24 mg, 0.201 mmol) y TEA (1 mL) en porciones a rt en atmósfera de aire. A la mezcla anterior se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (116.01 mg, 0.100 mmol) en porciones durante 3 minutos a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla se enfrió a rt y se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 43 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (390 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H_2O)]^+$ =466.3.

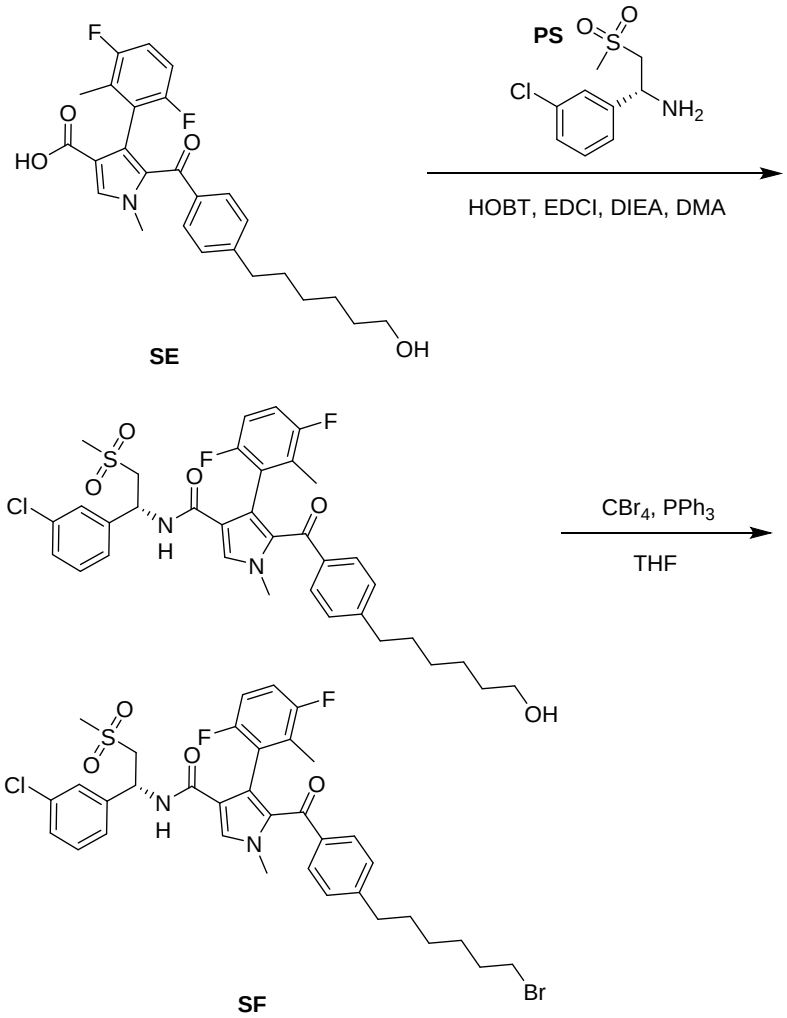
[001650] Paso 2 - 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-(6-hidroxihexil)benzoil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

[001651] A una mezcla agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihex-1-in-1-il)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (370 mg, 0.795 mmol) en THF (10 mL) se añadió Pd/C (16.92 mg, 0.159 mmol) en porciones a rt en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas a rt en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (3x5 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (350 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =470.2.

[001652] Paso 3 - Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico

[001653] A una mezcla agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (360 mg, 0.767 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (5 mL) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl conc. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x10 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (340 mg, 97 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =484.3.

[001654] N-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio SF)



[001655] Paso 1 - N-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida

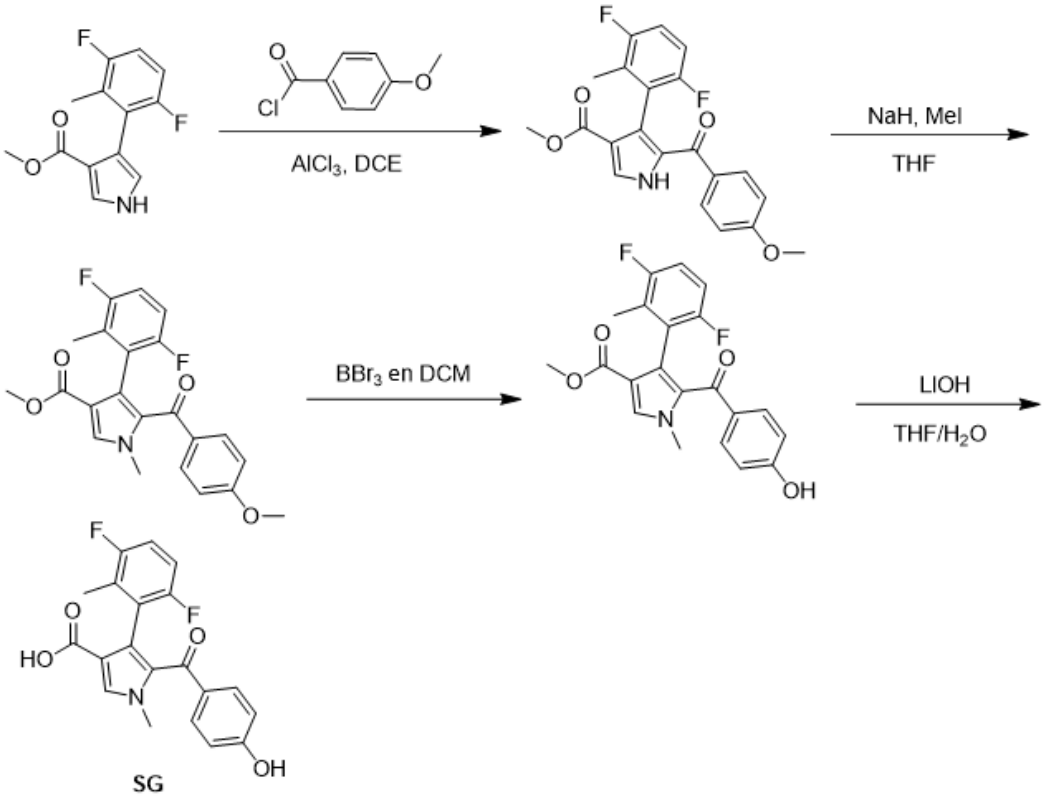
[001656] A una mezcla agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxílico (360 mg, 0.790 mmol, Intermedio SE) y EDCI (227.26 mg, 1.185 mmol) en DMA (4 mL) se añadieron HOBT (160.19 mg, 1.185 mmol) y DIEA (306.45 mg, 2.370 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. A la mezcla anterior se añadió (1R)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletanamina (184.71 mg, 0.790 mmol, Intermedio PS) en porciones durante 1 minuto a rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH_4HCO_3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 47 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (390 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): [(M +

H)]$^+$ =671.2.

[001657] Paso 2 - *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida

[001658] A una mezcla agitada de *N*-[(1R)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-[4-(6-hidroxihexil)benzoil]-1-metilpirrol-3-carboxamida (340 mg, 0.507 mmol) y PPh_3 (265.73 mg, 1.014 mmol) en THF (15 mL) se añadió CBr_4 (839.94 mg, 2.535 mmol) en porciones a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1), para obtener el compuesto del título (100 mg, 27 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): [(M + H)]$^+$ =755.2, 735.2.

[001659] Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxílico (Intermedio SG)



[001660] Paso 1 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-(4-metoxibenzoil)-1H-pirrol-3-carboxilato

[001661] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (15.00 g, 59.71 mmol, sintetizado mediante los Pasos 1-2 del Intermedio PR) y cloruro de 4-metoxi-benzoilo, (20.37 g, 119.4 mmol) en DCE (200 mL) se añadió $AlCl_3$ (15.92 g, 119.4 mmol) a rt. La mezcla

resultante se agitó durante 16 horas a rt. Una vez completada, la mezcla resultante se diluyó con agua (500 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x100mL) y se secaron sobre Na_2SO_4anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (12.10 g, 53 % de rendimiento) como sólido amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 386.3.

[001662] Paso 2 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-(4-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxilato

[001663] Se agitó una solución de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-metoxibenzoil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (12.00 g, 31.14 mmol) y NaH (2.49 g, 62.3 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (150 mL) durante 0.5 horas a rt. A la mezcla anterior se añadió CH_3I (11.05 g, 77.85 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas más a rt. Una vez completada, la reacción se apagó con agua/hielo a rt. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (8.70 g, 70 % de rendimiento) como sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$= 400.1.

[001664] Paso 3 - 4-(3,6-Difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxilato

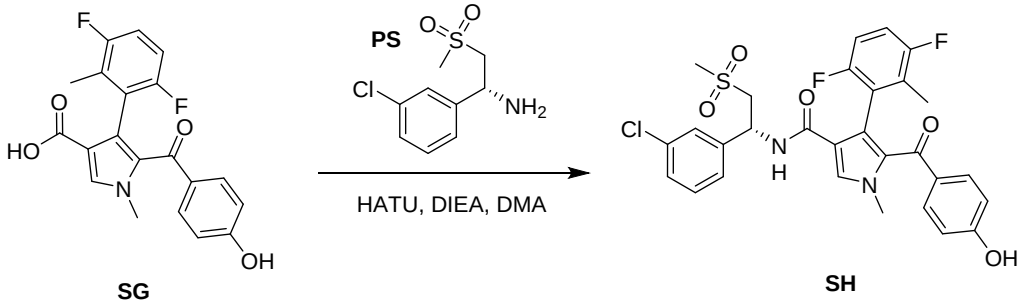
[001665] A una mezcla agitada de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-metoxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (2 g, 5 mmol) en DCM (30 mL) se añadió tribromuro de boro (15.02 mL, 15.02 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la reacción se apagó añadiendo agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (5 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 120 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/L FA); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min; Caudal: 60mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 36 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (1.1 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H - 56)]^+$= 386.2.

[001666] Paso 4 - Ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxílico

[001667] Se agitó una solución de 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0.778 mmol) y $LiOH.H_2O$ (160 mg, 3.81 mmol) en THF/H_2O (8 mL) durante 1 hora a rt en atmósfera de aire. Al finalizar, la mezcla se acidificó a pH 6 con HCl conc. La mezcla

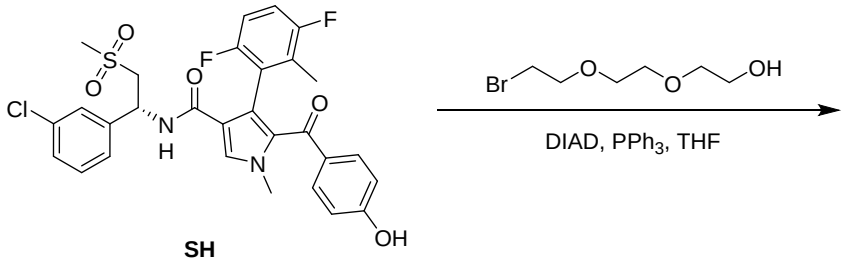
resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x5 mL) y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (160 mg, 55 % de rendimiento) como sólido blanquecino. LC/MS (ESI, m/z): $[(M - H)]^-$= 370.1.

[001668] <u>*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonilmetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio SH)</u>

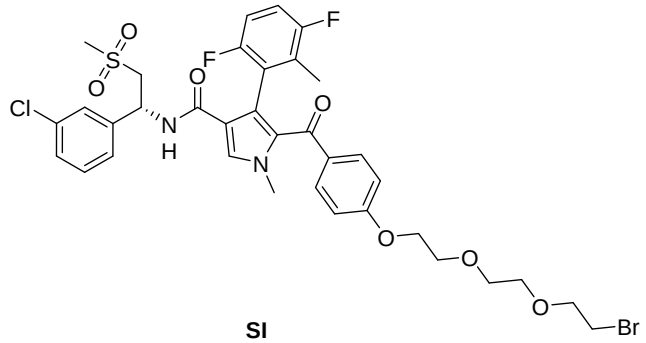


[001669] A una mezcla agitada de ácido 4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxílico (1.1 g, 3.0 mmol, Intermedio SG) y (1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonilletanamina (0.69 g, 2.96 mmol, Intermedio PS) en DMA (10 mL) se añadió DIEA (1.15 g, 8.89 mmol) y HATU (1.35 g, 3.55 mmol) gota a gota a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (Columna: WelFlash TM C18-I, 20-40 um, 330 g; Eluyente A: Agua (más 10 mmol/l NH4HCO3); Eluyente B: ACN; Gradiente: 25 % - 55 % B en 25 min; Caudal: 80mL/min; Detector: 220/254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 36 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (500 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =587.2.

[001670] <u>*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonilmetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}benzoil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio SI)</u>



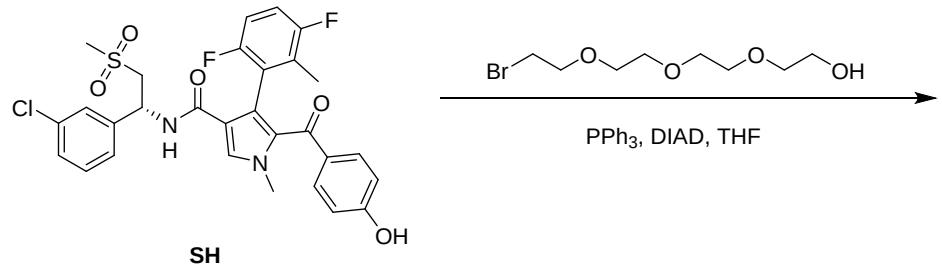
SH



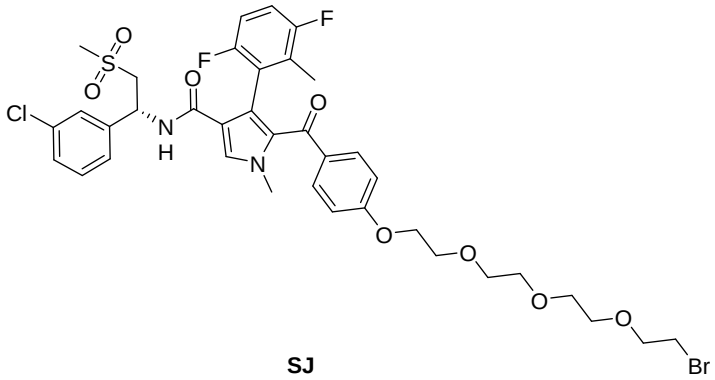
SI

[001671] A una mezcla agitada de 5-(4-{2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi}benzoil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfoniletil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (300 mg, 0.384 mmol, Intermedio SH) y 2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etan-1-ol (300 mg, 0.768 mmol, CAS# 57641-67-5) en THF (8 mL) se añadieron PPh_3 (21.88 mg, 0.084 mmol) y DEAD (14.53 mg, 0.084 mmol) en porciones a 0 °C en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a rt en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (200 mg, 67 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$ =781.2, 783.2.

[001672] 5-[4-(2-{2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi}etoxi)benzoil]-*N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (Intermedio SJ)



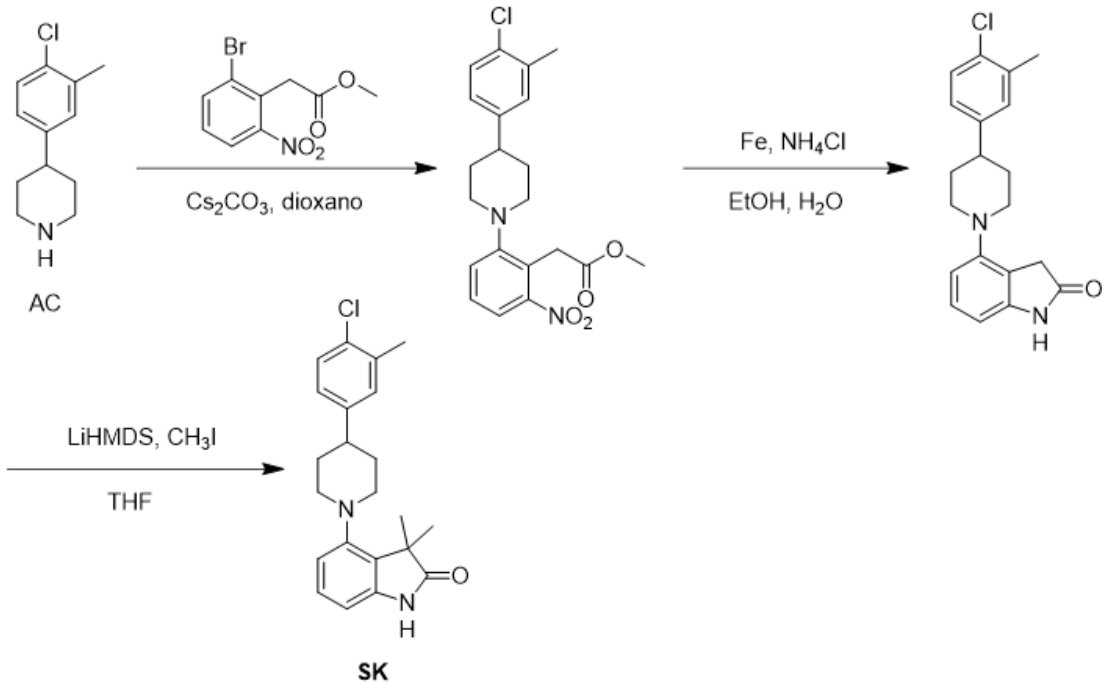
SH



SJ

[001673] A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-2-metanosulfonililetil]-4-(3,6-difluoro-2-metilfenil)-5-(4-hidroxibenzoil)-1-metilpirrol-3-carboxamida (300 mg, 0.511 mmol, Intermedio SH), PPh_3 (201 mg, 0.766 mmol) y 2-{2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi}etanol (131 mg, 0.509 mmol, CAS# 85141-94-2) en THF (5 mL) se añadió DIAD (155 mg, 0.767 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 minutos a rt. Una vez completada, la mezcla se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE / EA (1:1), para obtener el compuesto del título (300 mg, 71 % de rendimiento) en forma de aceite amarillo claro. LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+ = 825.0$.

[001674] (4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (Intermedio SK)



[001675] Paso 1 - 2-(2-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-6-fluorofenil)acetato de etilo

[001676] Una mezcla de 2-(2-bromo-6-nitrofenil)acetato de metilo (4.7 g, 17.2 mmol, CAS# 266678-15-3), 4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidina (3.60 g, 17.2 mmol, Intermedio AC), Cs_2CO_3 (16.8 g, 51.5 mmol), 1,3-bis[2,6-bis(1-propilbutil)fenil]-4,5-dicloro-2H-imidazol-1-ium-2-ide;3-cloropiridina dicloropaladio (1.67 g, 1.71 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (4.3 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 403.1 $(M+H)^+$.

[001677] Paso 2 - 4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)indolin-2-ona

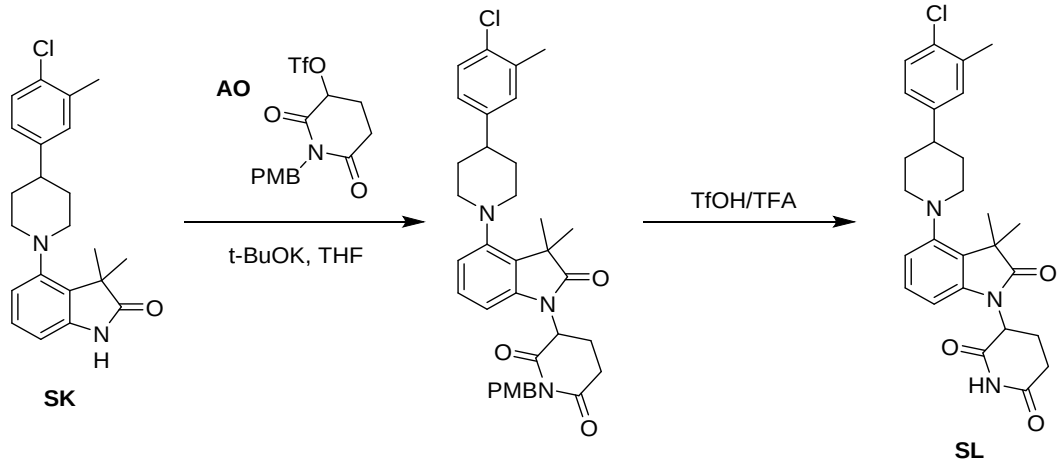
[001678] A una solución de 2-(2-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-6-nitrofenil)acetato de metilo (4.3 g, 7.5 mmol) en EtOH (30 mL) y H_2O (15 mL) se añadió Fe (2.92 g, 52.3 mmol) y NH_4Cl (2.80 g, 52.3 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto y el residuo se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se trituró con PE:EA = 10:1 a 25 °C durante 0.3 horas para proporcionar el

compuesto del título (2.7 g, rendimiento del 81 %) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 341.*0* $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.35 - 10.07 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 4H).

[001679] Paso 3 - 4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona

[001680] Una mezcla de (4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)indolin-2-ona (890 mg, 2.61 mmol), CH_3I (927 mg, 6.53 mmol, 406 µl), y LiHMDS (1 M, 10.44 mL) en THF (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó/diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). El producto en bruto se trituró con PE:EA = 3:1 a 25 °C durante 0.2 horas para proporcionar el compuesto del título (500 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z 369.1* $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.38 - 10.20 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 4H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 6H), 1.22 (s, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).

[001681] 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio SL)



[001682] Paso 1 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidina-2,6-diona

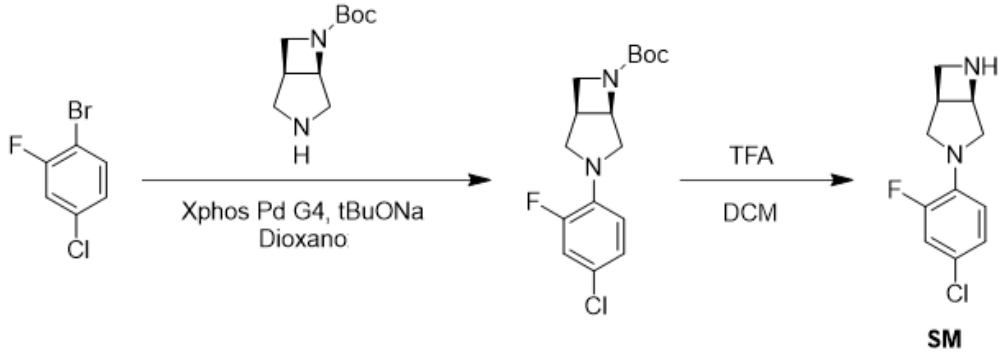
[001683] Una mezcla de 4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (500 mg, 949 µmol, Intermedio SK) y t-BuOK (213 M, 1.90 mL) en THF (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de N_2, y se añadió 1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxopiperidin-3-il trifluorometanosulfonato (543 mg, 1.42 mmol, Intermedio AO) en THF (2 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h en atmósfera de N_2. Una vez

completada, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso (30 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=6/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z 600.3* $(M+H)^+$.

[001684] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidina-2,6-diona

[001685] Una mezcla de 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2,6-diona (500 mg, 333 mmol) en TFA (1.5 mL) y TfOH (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (150 mg, 62 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 480.3 $(M+H)^+$.

[001686] (1R,5R)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (Intermedio SM)



[001687] Paso 1 - Terc-butilo (1S,5R)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato

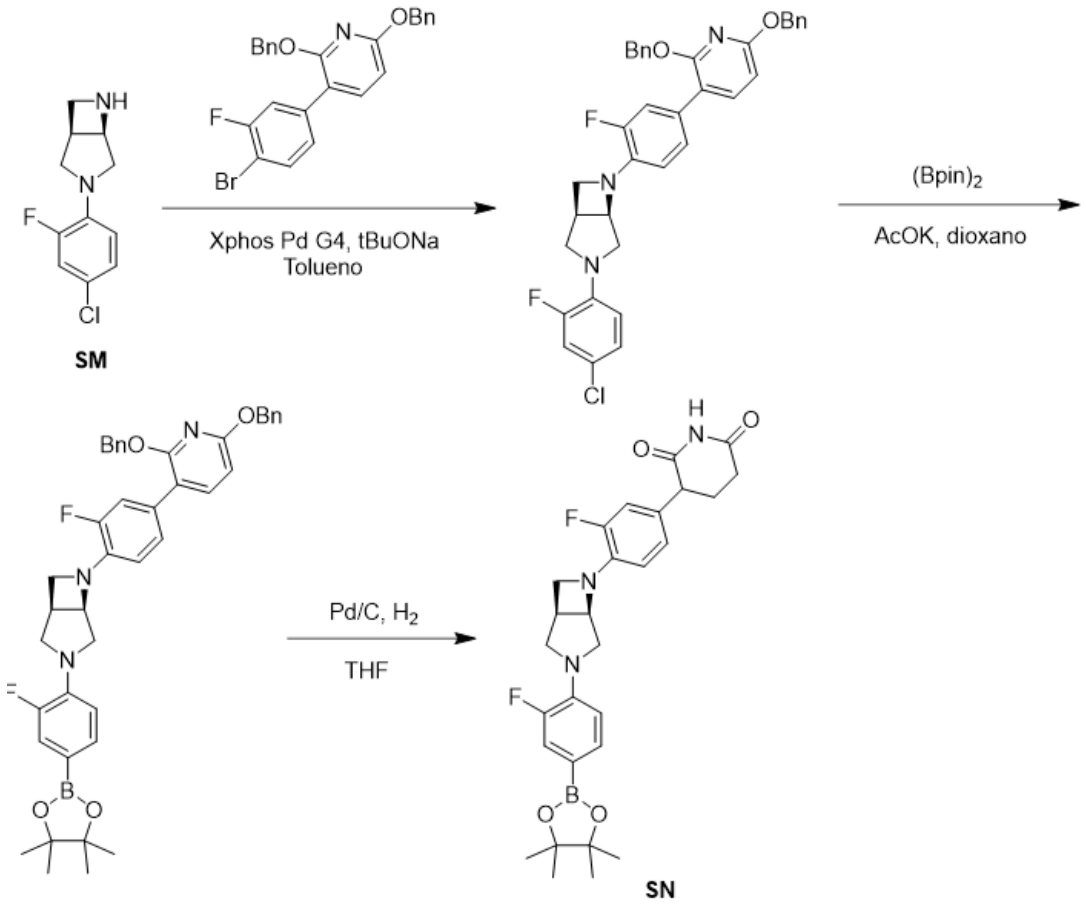
[001688] A una solución de terc-butilo (1S,5R)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato (946 mg, 4.77 mmol, CAS# 370882-66-9) y 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (1,5 g, 7,2 mmol, CAS#1996-29-8) en tolueno (1 mL) se añadieron Xphos Pd G4 (410 mg, 477 µmo) y t-BuONa (1.38 g, 14.3 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo=5/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (1.1 g, 71 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 271.1 $(M-56)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.32 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.97 - 6.89

(m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 4.4, 6.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.10 (s a, 1H), 2.86 (dd, *J* = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 1.38 (s a, 9H).

[001689] Paso 2 - (1R,5R)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001690] A una solución de terc-butilo (1S,5R)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato (1.1 mg, 3.37 μmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió TFA (4.22 g, 37.0 mmol, 2.75 mL) a 25 °C , después la reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (700 mg, 82 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 209.9 (M-56) $^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 3H).

[001691] 3-(3-Fluoro-4-((1S,5R)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio SN)



[001692] Paso 1 - (1S,5R)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-2-

fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001693] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)piridina (891 mg, 1,92 mmol, CAS# 2902652-28-0) y (1R,5R)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (870 mg, 3.84 mmol, Intermedio SM) en tolueno (5 mL) se añadió t-BuONa (553 mg, 5.76 μmo) y Xphos Pd G4 (165 g, 191 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1 g, 73 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 610.2 $(M+H)^+$.

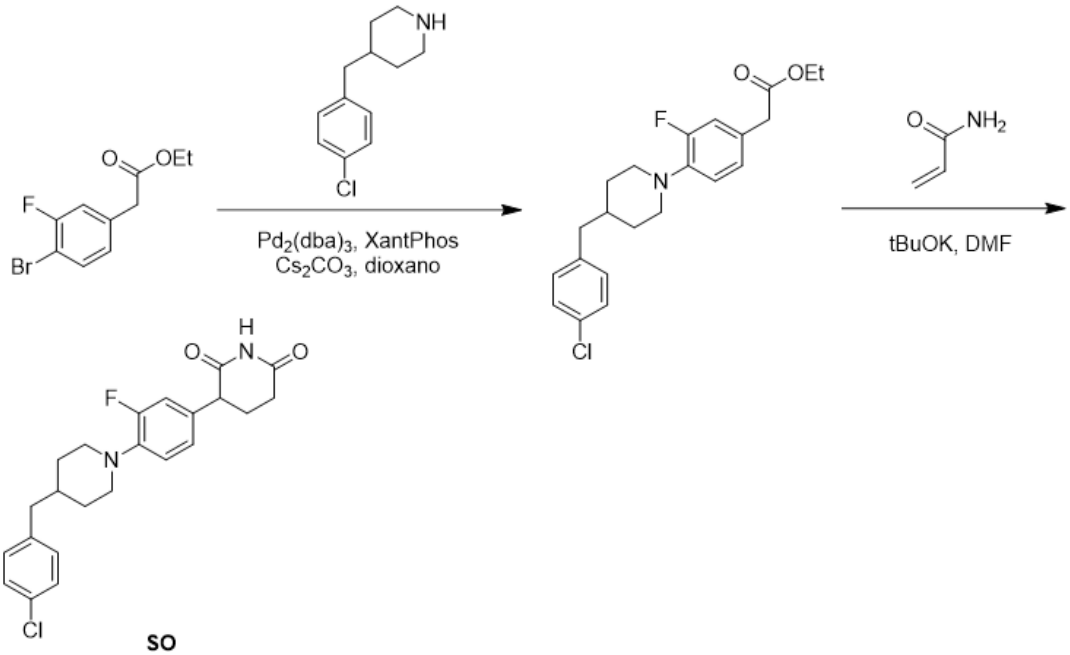
[001694] Paso 2 - (1S,5R)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001695] A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (199 mg, 784 μmol) y (1S,5R)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (570 mg, 523 μmol). en dioxano (3 mL) se añadió XPhos Pd G3 (44.2 g, 52.3 mmol) y AcOK (154 g, 1.57 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=8/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 73 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 702.2 $(M+H)^+$.

[001696] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-((1S,5R)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001697] A una solución de (1S,5R)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (300 mg, 427 μmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió Pd/C (3.00 g, 2.82 mmol, 10 % en peso) a 30 °C en atmósfera de N_2. A continuación, la mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2 (40 psi). Una vez completada, la reacción se filtró a través de kieselguhr con mucho cuidado, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (170 mg,) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 524.2 $(M+H)^+$.

[001698] 3-(4-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidin-2,6-diona (Intermedio SO)



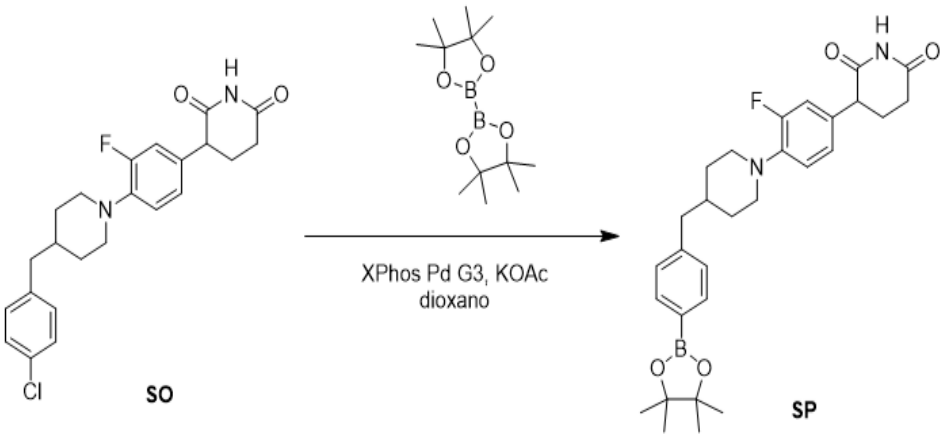
[001699] Paso 1 - 2-(4-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato de etilo

[001700] A una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo (5.60 g, 21.4 mmol, CAS# 1296223-82-9) en dioxano (40 mL) se añadió 4-(4-clorobenzil)piperidina (3 g, 14 mmol, CAS # 36938-76-8), Cs_2CO_3 (13.9 g, 42.9 mmol,), Xantphos (827 mg, 1.43 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (654 mg, 715 μmol). A continuación, la reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/ l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (1.2 mg, 10 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 390.2 $(M+H)^+$.

[001701] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidina-2,6-diona

[001702] A una solución de 2-(4-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)acetato (600 mg, 1,54 mmol) en DMF (6 mL) se añadió acrilamida (109 mg, 1.54 mmol, 106 μl) y KOtBu (1 M, 1.54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con HCl (2 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (300 g, 32 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 415.1 $(M+H)^+$.

[001703] 3-(3-fluoro-4-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nezil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio SP)

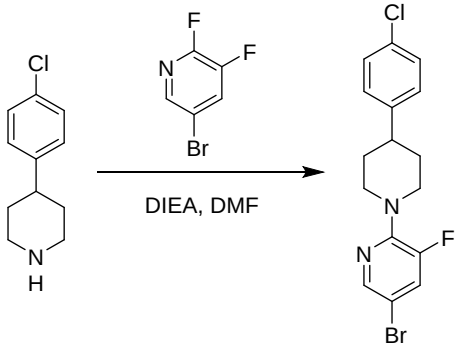


SO SP

[001704]

[001705] A una solución de 3-(4-(4-(4-clorobencil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidin-2,6-diona (250 mg, 602 µmol, intermedio SO) en dioxano (5 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (306 mg, 1.21 mmol), AcOK (177 mg, 1.81 mmol) y XPhos Pd G3 (51.0 mg, 60.2 µmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar el residuo bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : Metanol= 50/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (250 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 507.2 $(M+H)^+$.

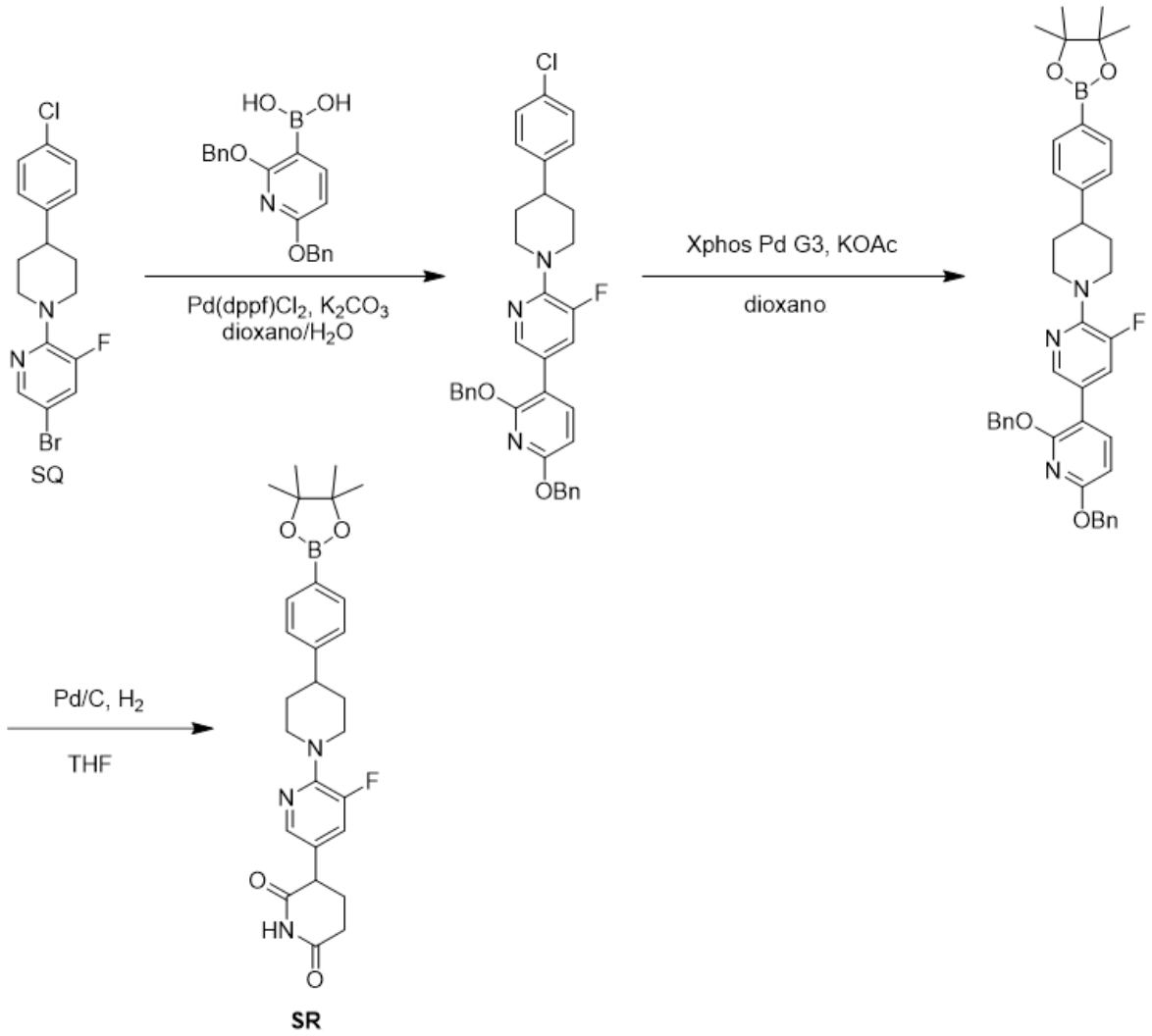
[001706] 5-Bromo-2-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoropiridina (Intermedio SQ)



SQ

[001707] A una solución de ácido 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (12.5 g, 64 mmol) en DMF (150 mL) se añadió TEA (19.6 g, 193 mmol, 26.9 mL) y 4-(4-clorofenil)piperidina (12.6 g, 64.4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla se apagó con H_2O (500 mL), después se filtró para dar un residuo para dar el compuesto del título (20.4 g) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 370.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 4H), 4.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 4H).

[001708] 3-(5-Fluoro-6-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio SR)



[001709] Paso 1- 2,6-Bis(benciloxi)-6'-(4-(4-clorofenil)piperadin-1-il)-5'-fluoro-3,3'-bipiridina

[001710] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (7.34 g, 17.6 mmol, sintetizada a través del Paso 1 del Intermedio AT), 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-piridina (5 g, 10 mmol, Intermedio SQ), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.10 g, 1.35 mmol), K_2CO_3 (5.61 g, 40.6 mmol) en dioxano (50 mL) y H_2O (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó mediante MPLC (SiO2,PE:EA=50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título (7 g, 83 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 580.2 $(M+H)^+$.

[001711] Paso 2 - Bencil 2,6-bis(benciloxi)-5'-fluoro-6'-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-3,3'-bipiridina

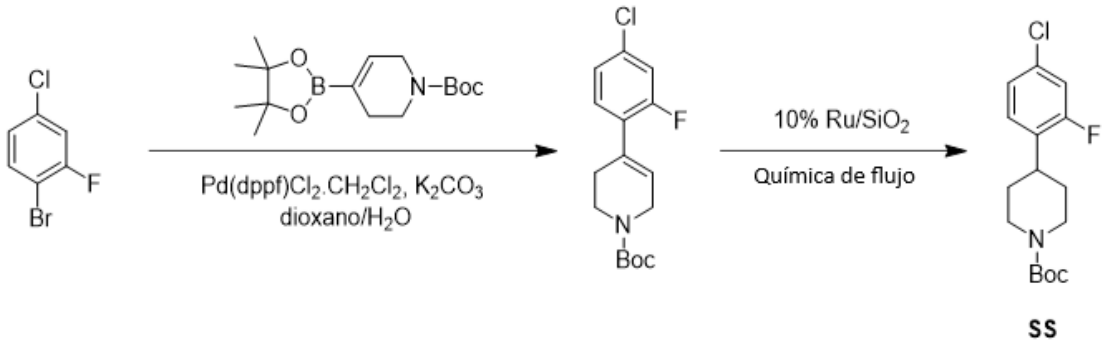
[001712] Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[6-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-5-fluoro-3-

piridil]piridina (4 g, 6.90 mmol), XPhos Pd G3 (584 mg, 689 μmol), KOAc (677 mg, 6.90 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.50 mg, 13.8 mmol) en dioxano (50 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó por MPLC (SiO_2, PE:EA=50:1 a 30:1) para dar el compuesto del título (5 g, 90 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 672.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 9H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 4H), 1.30 (s, 12H).

[001713] Paso 3 - 3-(5-Fluoro-6-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

[001714] Se desgasificó una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-[5-fluoro-6-[4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]-3-pyridil]piridina (5 g, 7.44 μmol), Pd/C (25 g, 23.5 mmol, 2.35 mL, 10 % en peso) y $Pd(OH)_2$ (12.5 g, 17.8 mmol) en THF (50 mL) y se purgó con N_2 3 veces. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Una vez completada, la mezcla se filtró para reciclar el Pd/C y después se concentró a presión reducida para obtener un residuo que dio el compuesto del título (3.2 g) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 494.2 $(M+H)^+$.

[001715] Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato (Intermedio SS)



SS

[001716] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

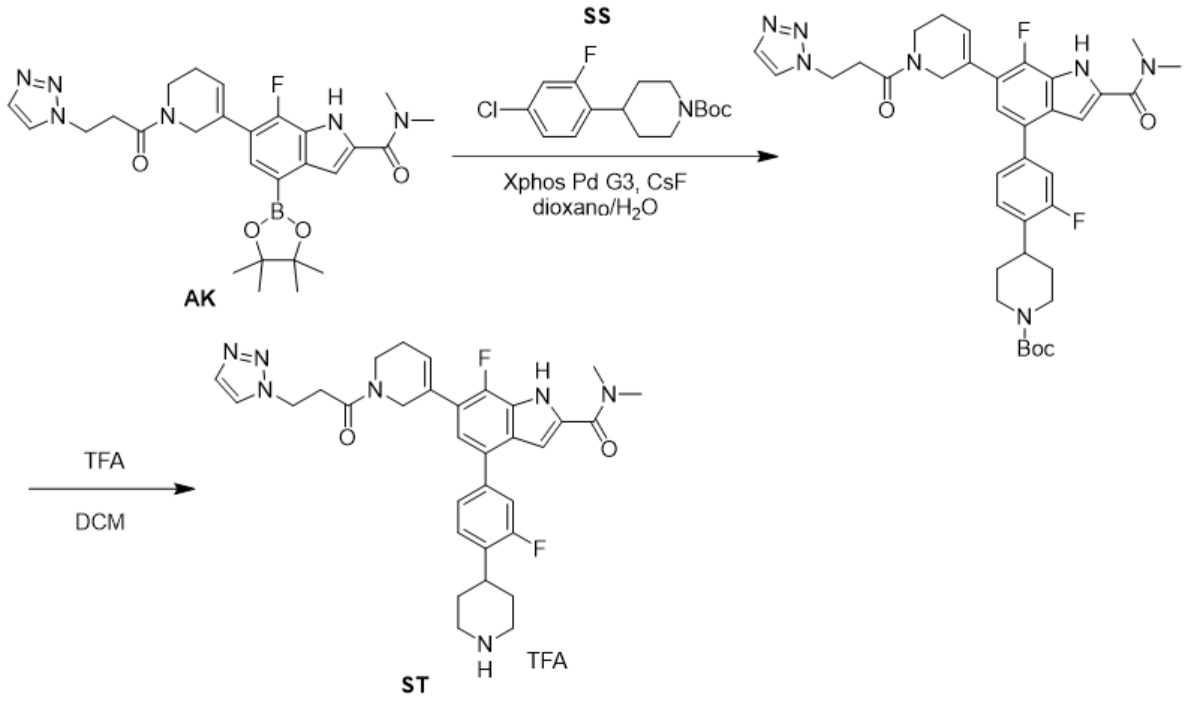
[001717] A una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-benceno (10 g, 47.6 mmol, CAS# 1996-29-8) y terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato(14.8 g, 47.6 mmol, CAS# 286961-14-6) en dioxano (300 mL) y H_2O (50 mL) se añadió K_2CO_3 (19.8 g, 143 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3.90 mg, 4.77 μmol). A continuación, la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces, y se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró con celita y se apagó con agua (200 mL). Después, la mezcla se extrajo con

DCM(100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (4.2 g, 28 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 256.0 $(M-56)^+$.

[001718] Paso 2 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)piperidina-1-carboxilato

[001719] El terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4 g) en THF (80 mL) se hizo pasar por un reactor de flujo con un lecho fijo de catalizador granular 10 % Ru/SiO_2. El regulador de contrapresión de H_2 se ajustó a 1.5 MPa, y el caudal de H_2 fue de 30 mL/min. A continuación, la solución se bombeó a 0.303 mL/min a través del lecho fijo a 60 °C. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con agua (200 mL) y se diluyó con EA (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 100/1 a 70/1) para dar el compuesto del título (3.3 g, 82 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 257.9 $(M-56)^+$.

[001720] 7-fluoro-4-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio ST)



[001721] Paso 1: Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2-metoxi-fenil]piperidina-1-carboxilato

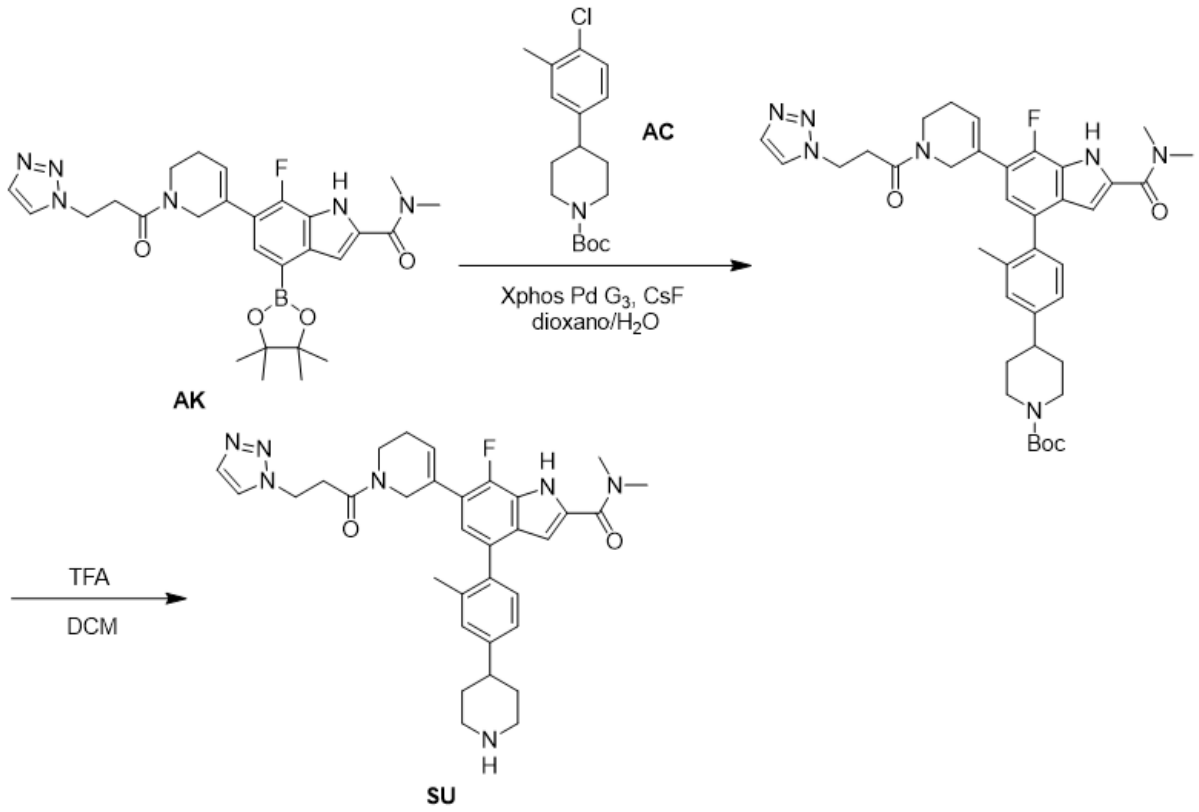
[001722] A una solución de 7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-

[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (250 mg, 466 μmol, intermedio AK) y terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato (146 mg, 466 μmol, intermedio SS) en dioxano:H_2O = 5:1 (6 mL) se añadió XPhos Pd G3 (39.5 mg, 46.6 μmol) y CsF (212.39 mg, 1.40 mmol) y a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró con diatomeas y se apagó con agua (20 mL), después la mezcla se extrajo con DCM (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 10/1 a 4/1) y se trituró con ACN (2 mL) para dar el compuesto del título (157 g, 48 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.17 - 7.01 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 6H), 2.93 - 2.79 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). LC-MS (ESI$^+$) m/z 688.3 $(M+H)^+$.

[001723] Paso 2 - 7-Fluoro-4-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indole-2-carboxamida

[001724] A una solución de terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil] -3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxylato (150 g de 218 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1.54 g de 13.5 mmol) a 25 °C después la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (151 mg, TFA) en forma de un líquido de color pardo negruzco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 588.4 $(M+H)^+$.

[001725] 7-fluoro-N,N-dimetil-4-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil] -3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio SU)



[001726] Paso 1: Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metil-fenil]piperidina-1-carboxilato

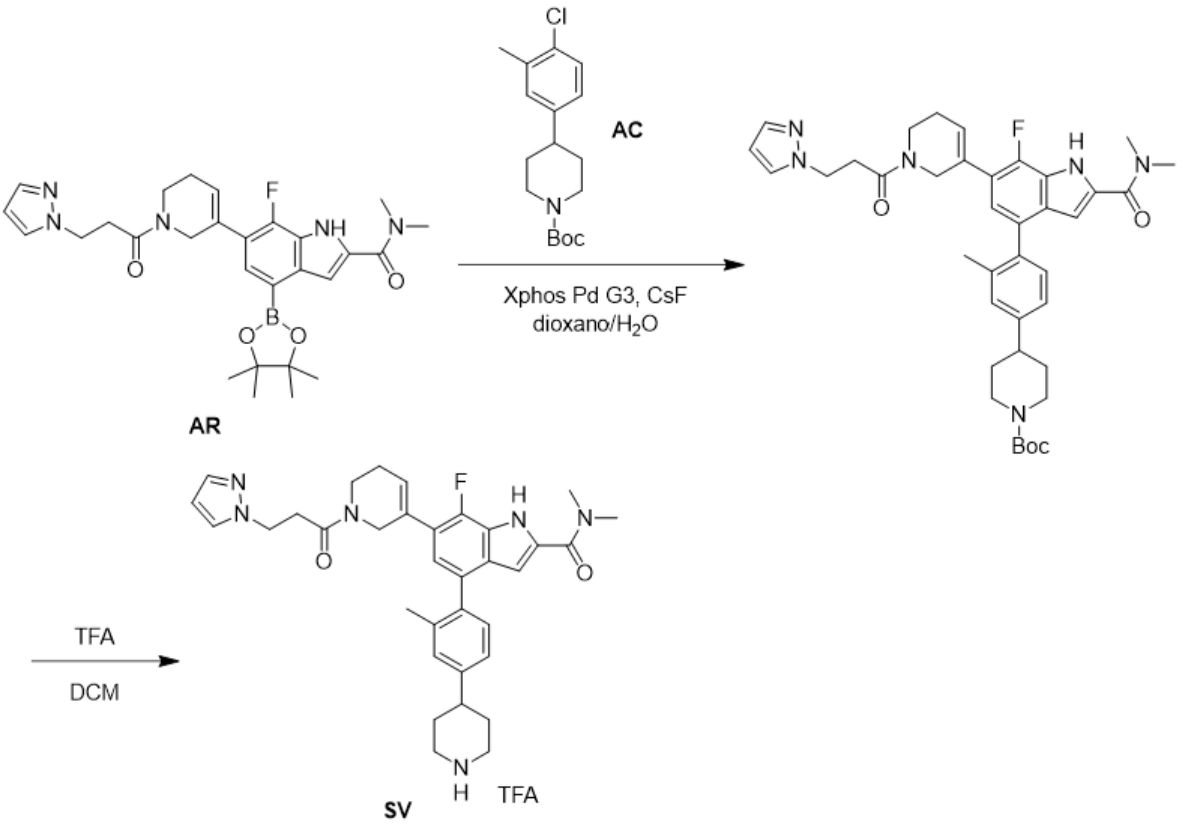
[001727] Una mezcla de 7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (220 mg, 410 μmol, Intermedio AK), terc-butilo 4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperidin-1-carboxilato (152 mg, 492 μmol, Intermedio AC), XPhos Pd G3 (34.7 mg, 41.0 μmol) y CsF (186 mg, 1.23 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (0.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA: THF= 20/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color gris. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 - 12.02 (m, 1H), 8.17 - 8.00 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.83 - 6.60 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 6H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.45 - 1.39

(m, 9H), 1.35 (s, 3H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 684.3 $(M + H)^+$.

[001728] Paso 2 - 7-Fluoro-N,N-dimetil-4-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida

[001729] A una solución de terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil] -3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxylato (100 g de 146 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0.2 mL) después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (95.0 mg, rendimiento del 93 %, TFA) en forma de un aceite pardo. LC-MS (ESI$^+$) m/z 584.4 $(M + H)^+$.

[001730] 7-fluoro-N,N-dimetil-4-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-6-[1-[3-(pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio SV)



[001731] Paso 1 - Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metil-fenil]piperidina-1-carboxilato

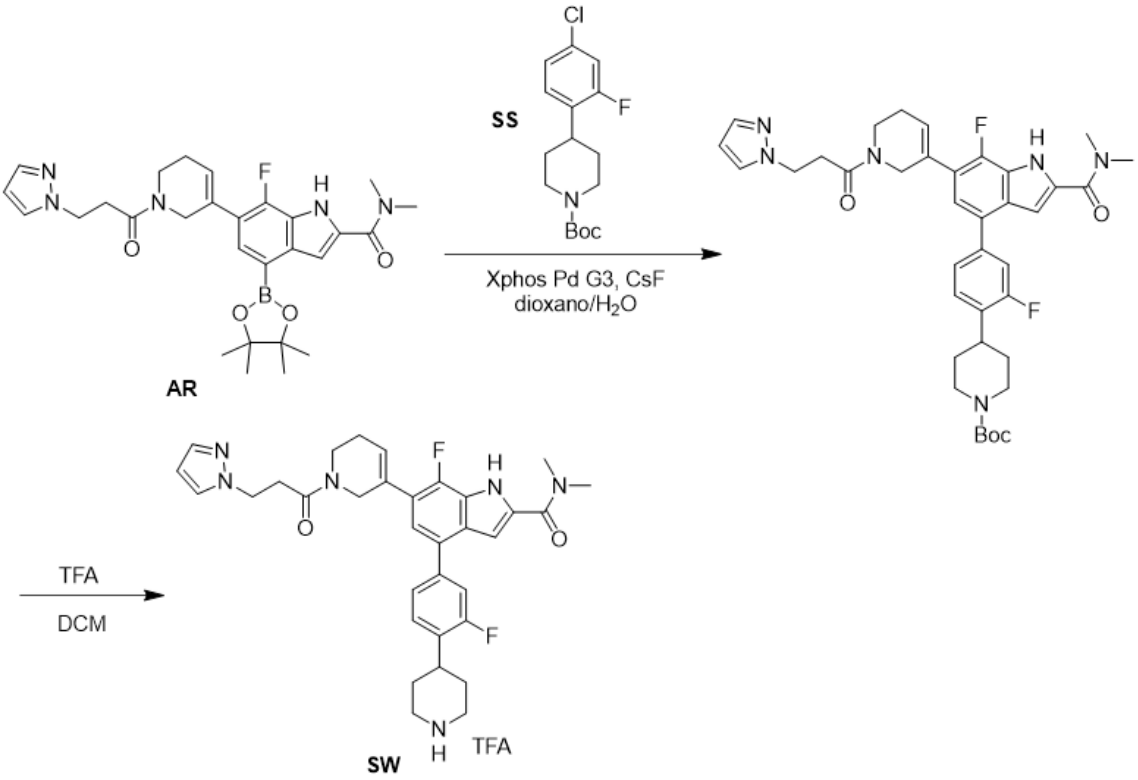
[001732] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperidin-1-carboxilato (376 mg, 1.21 mmol, Intermedio AC), 7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (500 mg, 933 μmol, Intermedio AR), XPhos Pd G3 (79.0 mg, 93.3 μmol) y CsF (425 mg, 2.80 mmol) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se

desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA: THF= 1:0 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (360 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 - 12.09 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 4H), 4.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.66 -3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 6H), 2.99 - 2.93 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 683.2 $(M+H)^+$.

[001733] Paso 2 - 7-Fluoro-N,N-dimetil-4-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-6-[1-[3-(pirazol-1-ilpropanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida

[001734] A una solución de terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metil-fenil]piperidina-1-carboxilato (140 g, 205 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (307 g, 2.69 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 98 %, TFA) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 583.2 $(M+H)^+$.

[001735] 7-fluoro-4-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(pirazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio SW)



[001736] Paso 1 - Terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(pirazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-1-carboxilato

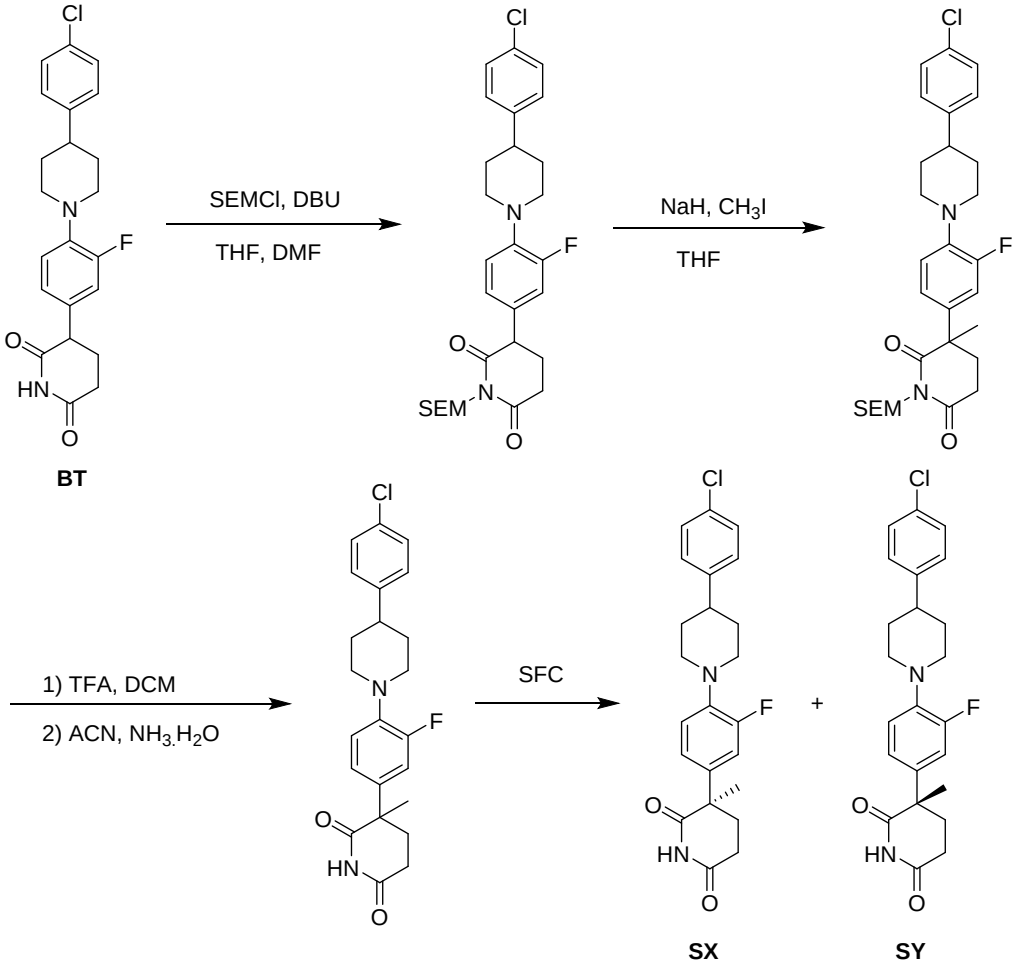
[001737] Una mezcla de 7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (500 mg, 933 μmol, Intermedio AR), CsF (425 mg, 2.80 mmol), terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato (293 mg, 933 μmol, Intermedio SS) y XPhos Pd G_3 (79.0 mg, 93.3 μmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (1.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se extrajo con EA (30 mL X 3), y la capa combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se trituró con EA (30 mL) para dar el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 4H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 10H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 687.1 $(M+H)^+$.

[001738] Paso 2 - 7-Fluoro-4-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-N,N-dimetil-6-[1-[3-(pirazol-1-ilpropanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida

[001739] A una solución de terc-butilo 4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-(3-pirazol-1-

ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-2-fluoro-fenil]piperidina-1-carboxilato (120 g, 174 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1.47 g, 12.8 mmol). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 98 %, TFA). LC-MS (ESI^+) *m/z* 587.2 $(M+H)^+$.

[001740] (R)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona (Intermedio SX) y (S)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona (Intermedio SY)



[001741] Paso 1 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona

[001742] A una solución de 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (12 g, 21 mmol, Intermedio BT) en THF (120 mL) y DMF (20 mL) se añadió DBU (9.5 g, 62.8 mmol) y SEM-Cl (5.24 g, 31.4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (100mL) y se extrajo con acetato de etilo (100×3 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (7 mg, 57 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 531.2 $(M+H)^+$.

[001743] Paso 2 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona

[001744] A una solución de 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidina-2,6-diona (2.7 g, 5.1 μmol) en DMF (10 mL) y se añadió tBuOK (1M, 5.08 mL) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. A continuación, se añadió CH_3I (722 g, 5.08 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Tras la finalización, la mezcla se inactivó con aq. NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (1 g, 35 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 545.6$(M+H)^+$.

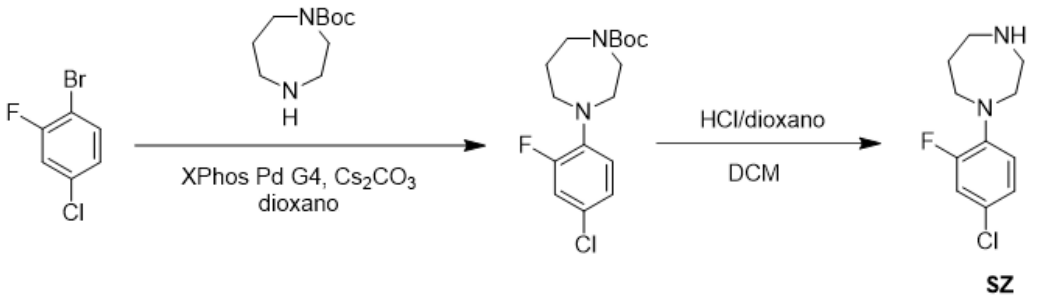
[001745] Paso 3 - 3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona

[001746] A una solución de 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]-3-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidina-2,6-diona (1 g, 2 μmol) en DMF (10 mL) y se añadió tBuOK (4.61 mg, 40.4 mL), después la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar TFA y ACN (10 mL) y se añadió $NH_3.H_2O$ (6.40 mL, solución al 25 %). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (2.3 mg, 59 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 415.1 $(M+H)^+$.

[001747] Paso 4 - (R)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona y (S)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona

[001748] 3-[4-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-fluoro-fenil]-3-metil-piperidina-2,6-diona (0.7 g, 1.7 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um); fase móvil: [CO2-i-PrOH];B%:50%, modo de elución isocrática) para dar (R)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona (300 mg) como sólido blanco y (S)-3-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-3-metilpiperidina-2,6-diona (300 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 415.1 (M+H) + para ambos isómeros. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

[001749] 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,4-diazepano (Intermedio SZ)



SZ

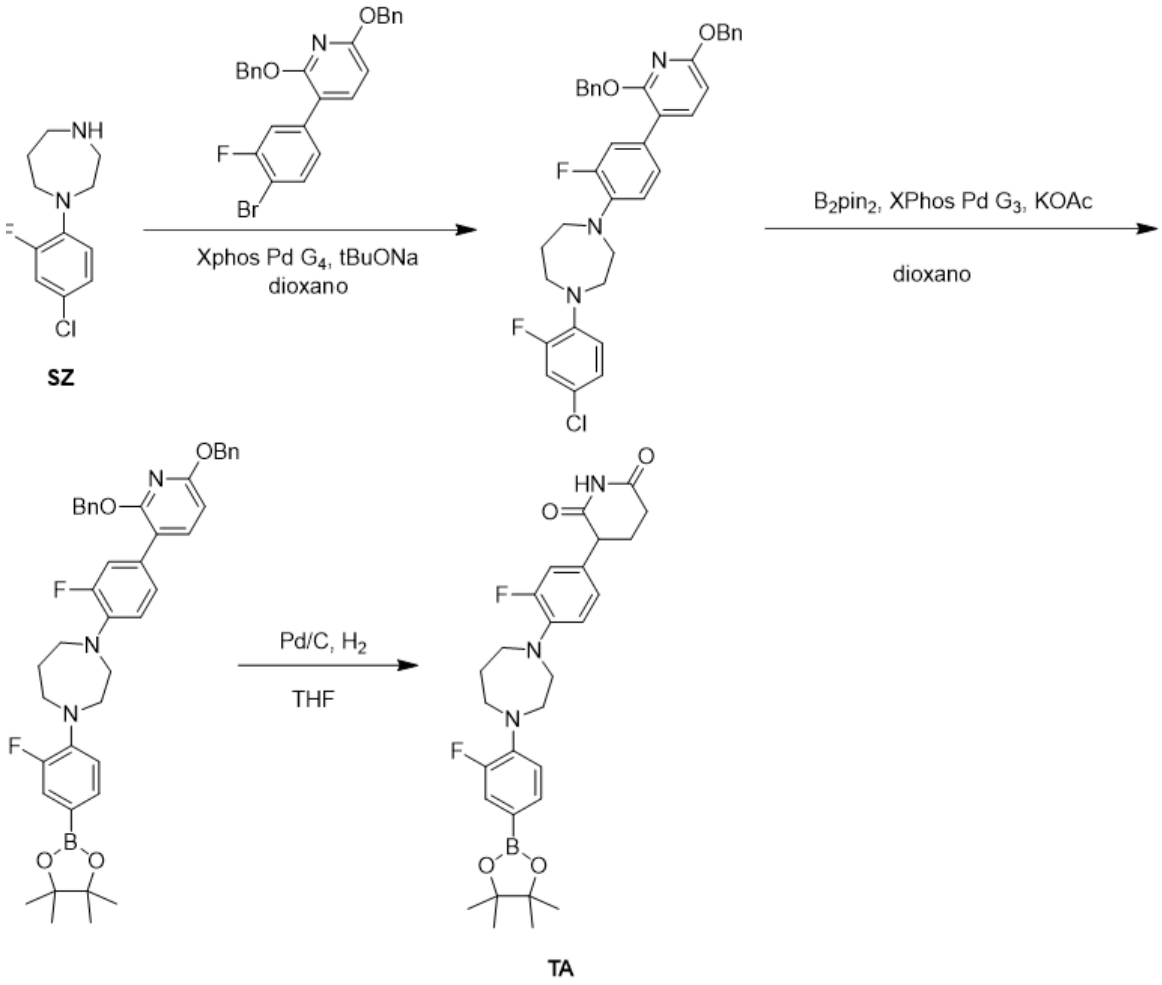
[001750] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,4-diazepan-1-carboxilato

[001751] Se desgasificó y purgó con N_2 tres veces una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-benceno (5 g, 20 mmol, CAS# 1996-29-8), terc-butilo 1,4-diazepano-1-carboxilato (4.78 g, 23.9 mmol, 4.71 mL, CAS#112275-50-0), Xphos Pd G4 (3.08 g, 3.58 mmol), y Cs_2CO_3(23.33 g, 71.62 mmol) en dioxano (120 mL). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (2 g, 20 % de rendimiento) como un aceite naranja. LC-MS (ESI+) m/z 272.8 $(M-55)^+$.

[001752] Paso 2 - 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,4-diazepano

[001753] A una solución de terc-butilo 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,4-diazepano-1-carboxilato (1,5 g, 4.56 mmol) en HCl/dioxano (2 M, 5 mL) se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1.2 mg, rendimiento del 99 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) *m/z* 229.1 $(M+H)^+$.

[001754] 3-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin--1,4-diazepan-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio TA)



[001755] Paso 1 - 1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-4-[4-(2,6-dibenziloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-1,4-diazepan

[001756] Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,4-diazepano (1.2 g, 4.53 mmol, HCl, Intermedio SZ), 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (1.8 g, 3.88 mmol), Xphos Pd G_4 (500 mg, 581 μmol), tBuONa (1.86 g, 19.4 mmol) y adhesivos moleculares de 4Å (1 g, 3.88 μmol) en dioxano (20 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo(50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (840 mg, 35 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 612.2 $(M+H)^+$.

[001757] Paso 3 - 1-[4-(2,6-Dibenziloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-

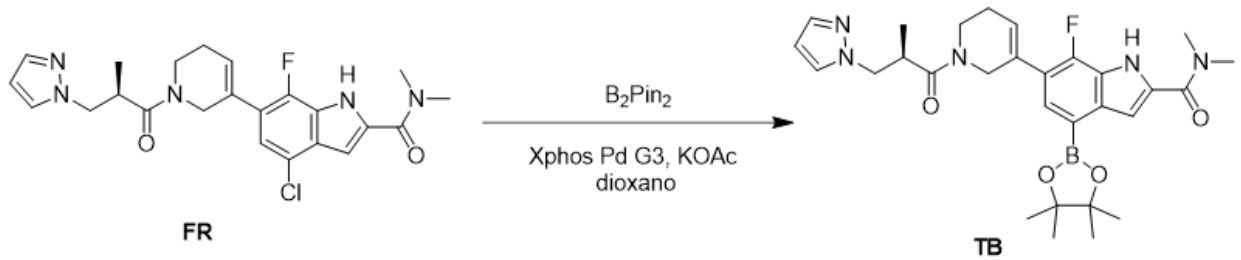
1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-diazepan

[001758] Una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-1,4-diazepano (740 mg, 1.21 mmol), tamices moleculares 4Å (500 g, 1.21 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (614 mg, 2.42 mmol), KOAc (356 mg, 3.63 mmol) y XPhos Pd G_3 (102 mg, 121 μmol) en dioxano (8 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo(250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para dar el compuesto del título (600 mg, 71 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 704.1 $(M+H)^+$.

[001759] Paso 4 - 3-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001760] A una solución de Pd/C (300 mg, 282 μmol, 10 % en peso) en THF (3 mL) se añadió 1-[4-(2,6-dibenziloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-diazepano (300 mg, 426 μmol). A continuación, la reacción se desgrasó con H_2 tres veces, y la mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se trituró con ACN (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) *m/z* 526.2 $(M+H)^+$.

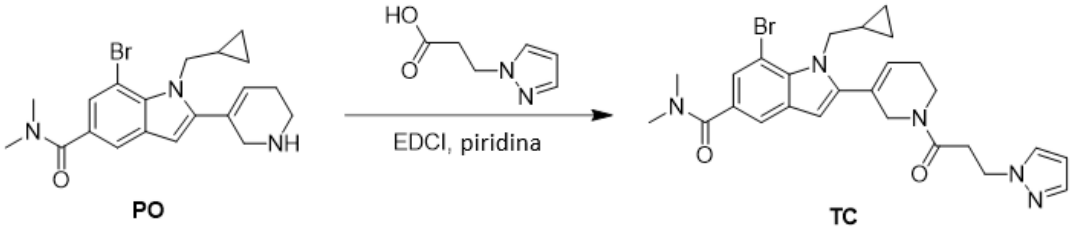
[001761] (R)-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio TB)



[001762] Una mezcla de (R)-4-cloro-7-fluoro-N,N-dimetil-6-(1-(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida (200 mg, 437 μmol, Intermedio FR), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (333 g, 1.31 mmol), KOAc (129 mg, 1.31 mmol) y XPhos Pd G3 (36.9 mg, 43.7 μmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó y purgó

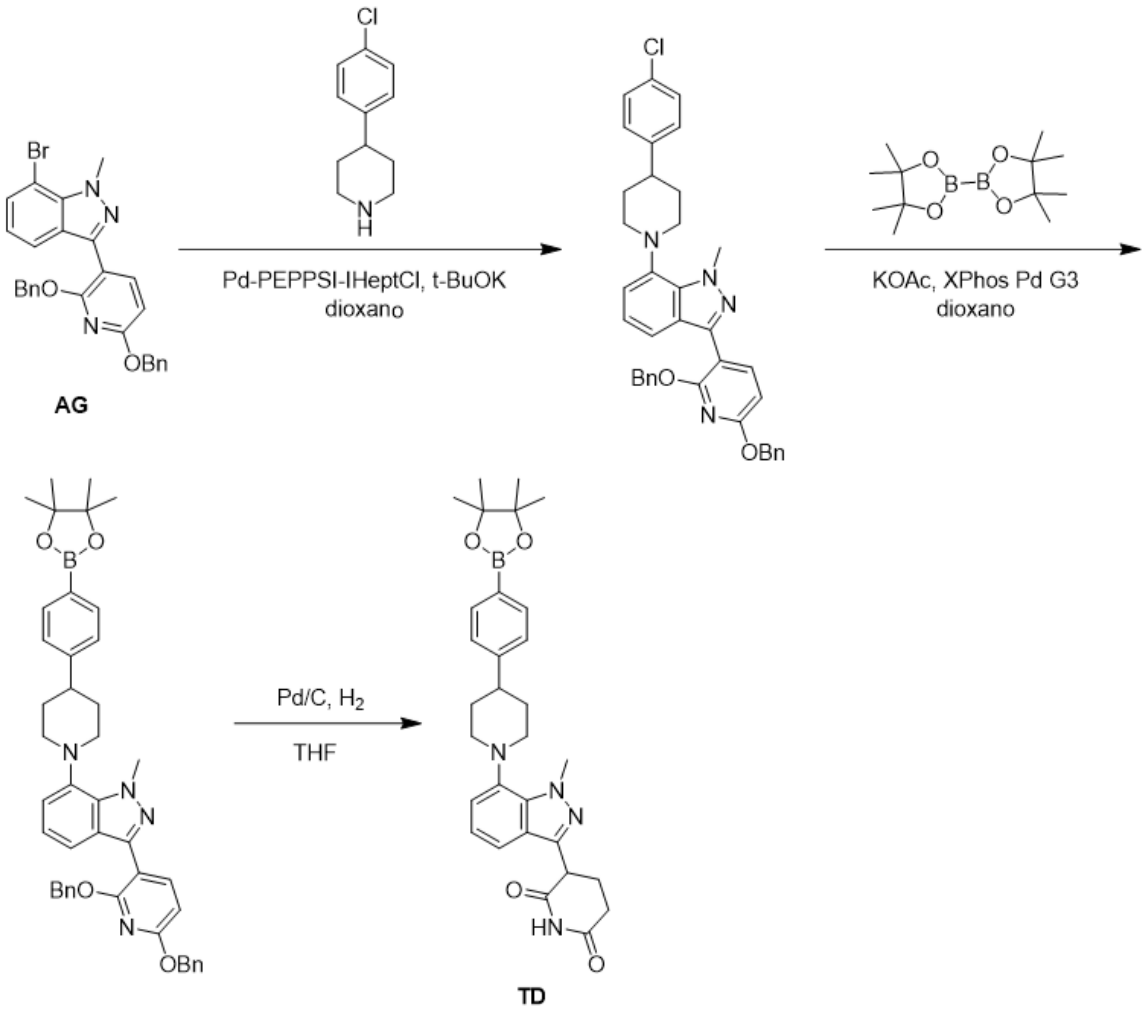
con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA/THF= 5/1) para dar el compuesto del título (150 g, 46 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 550.6 $(M+H)^+$.

[001763] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoyl)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]indol-5-carboxamida (Intermedio TC)



[001764] A una solución de ácido 3-pirazol-1-ilpropanoico (114 mg, 820 μmol, CAS# 89532-73-0) en pirdina (4 mL) se añadió EDCI (262 mg, 1.37 mmol), después se agitó la mezcla a 25 °C. A continuación se añadió 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)indol-5-carboxamida (300 mg, 683 μmol, HCl, Intermedio PO), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al terminar, el residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EA (100 mL × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (condiciones de FA al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 70 %) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 524.0$(M+H)^+$.

[001765] 3-(1-metil-7-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (Intermedio TD)



[001766] Paso 1 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol

[001767] A una solución de 7-bromo-3-(2,6-dibenziloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (2.8 g, 5.6 mmol, Intermedio AG) en dioxano (50 mL) se añadió Pd-PEPPSI-IHeptCl (544 mg, 559 μmol) a 0 °C, después se añadió 4-(4-clorofenil)piperidina (1.30 g, 5.60 mmol, CAS# 26905-02-2) y t-BuONa (1.61 g, 16.7 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100×3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó por flash de fase inversa (0.1 % condición FA) para dar el compuesto del título (1.3 g, 37 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 615.3 $(M+H)^+$.

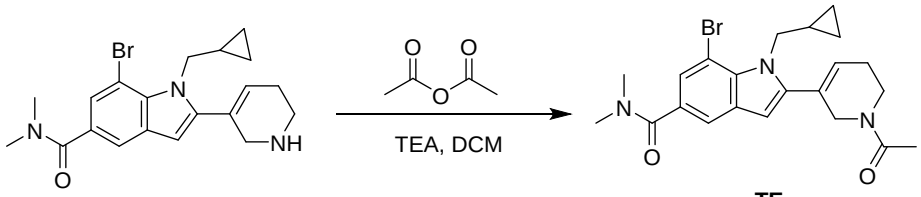
[001768] Paso 2 - 3-(2,6-Bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol

[001769] Una mezcla de 7-[4-(4-clorofenil)-1-piperidil]-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (1.3 g, 2.11 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1.07 g, 4.23 mmol), KOAc (622 mg, 6.34 mmol), XPhos Pd G3 (178 mg, 211 μmol) y tamices moleculares de 4Å (500 mg, 2.11 mmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=10/1) para dar el compuesto del título (1.2 mg, 72 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 707.3$(M+H)^+$.

[001770] Paso 3 - 3-(1-Metil-7-(4-(-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

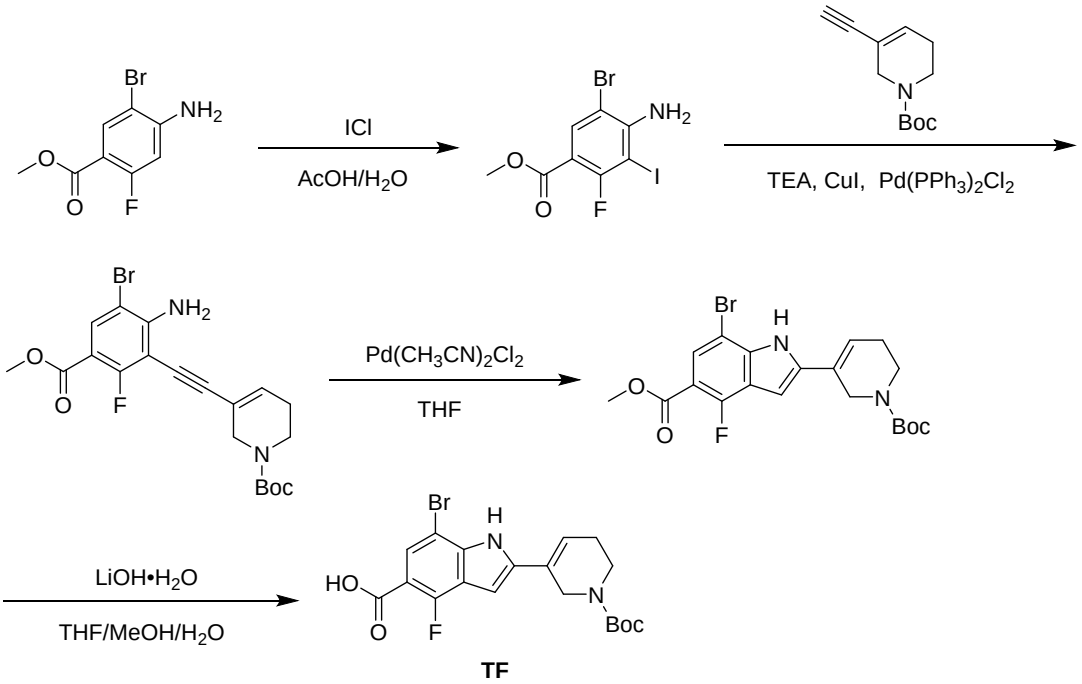
[001771] A una solución de 3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-7-[4-[-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-piperidil]indazol (1 g, 1 mmol) en THF (10 mL) se añadió Pd/C (1 g, 1 mmol, 10 % en peso). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo H_2 (15 psi). Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (740 mg) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 529.2$(M+H)^+$.

[001772] 2-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil -1H-indol-5-carboxamida (Intermedio TE)



[001773] A una solución de 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)indol-5-carboxamida (170 mg, 387 μmol, Intermedio PO) en DCM (3 mL) se añadió TEA (117 mg, 1.16 mmol) y acetato de acetilo (59.3 mg, 581 μmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto en bruto se purificó por fase inversa (0.1 % de condiciones de FA) para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 444.0 $(M+H)^+$.

[001774] Ácido 7-bromo-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-1H-indol-5-carboxílico (Intermedio TF)



TF

[001775] Paso 1 - 4-amino-5-bromo-2-fluoro-3-iodobenzoato de metilo

[001776] A una solución de 4-amino-5-bromo-2-fluoro-benzoato de metilo (2 g, 8 mmol, CAS# 1427372-46-0) en HOAc (15 mL) y H_2O (15 mL) se añadió ClI (1.96 g, 12.1 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se secó *al vacío* para dar el compuesto del título (2.5 g) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z 373.8* $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

[001777] Etapa 2 - terc-butil3-((2-amino-3-bromo-6-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenil)etil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[001778] Una mezcla de 4-amino-5-bromo-2-fluoro-3-yodo-benzoato de metilo (2.4 g, 6.4 mmol), 5-etil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2.66 g, 12.8 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (450 mg, 641 μmol), CuI (122 mg, 641 μmol) y TEA (3.25 g, 32.1 mmol) en DMF (25 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar el residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=15/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (2 g, 63 % de rendimiento) como sólido marrón. LC-MS (ESI^+) *m/z* 475.0 $(M+Na)^+$;^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.85 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.28 (m, 3H), 4.01 (s a, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s a, 2H), 2.24 (s a, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 9H).

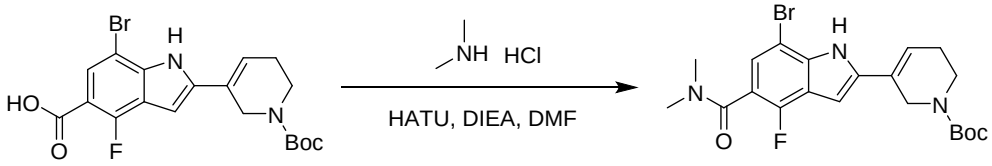
[001779] Etapa 3 - 7-bromo-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo

[001780] Se desgasificó y purgó con N_2 tres veces una mezcla de 5-[2-(2-amino-3-bromo-6-fluoro-5-metoxicarbonil-fenil)etil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4 mmol), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (114 mg, 441 μmol) en THF (25 mL). Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: Acetato de etilo=6/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (1.4 g, 65 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.74 (s a, 1H), 7.73 (a d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.70 (m, 2H), 4.27 (s a, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s a, 2H), 2.32 (a d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[001781] Etapa 4 - Ácido 7-bromo-2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-fluoro-1H-indol-5-carboxílico

[001782] A una solución de 7-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-fluoro-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1.4 g, 3.1 mmol) en MeOH (4 mL), THF (12 mL) y H_2O (4 mL) se añadió LiOH-H_2O (648 mg, 15.4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada, se añadió HCl (1N) a la mezcla de reacción hasta que el pH fue 5, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3×30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.3 g) como sólido blanquecino. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 439.0 $(M+H)^+$.

[001783] 5-(7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-1H-indol-2-il]-3,6-dihidro-2H- piridina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio TG)

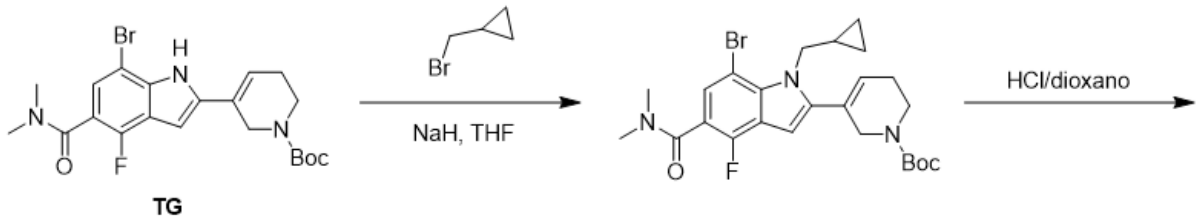


TF **TG**

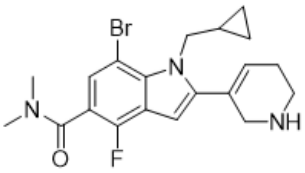
[001784] A una solución de ácido 7-bromo-2-(1-terc-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il)-4-fluoro-1H-indol-5-carboxílico (260 g, 591 mmol, Intermedio TF) en DMF (5 mL) se añadió HATU (270 mg, 710 μmol) y DIEA (229 mg, 1.78 mmol), y N-metilmetanamina (96.5 g, 1.18 mmol, HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Tras finalizar, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (20 mL) solución acuosa y después se extrajo con EA (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65

(s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 467.9 $(M + H)^+$.

[001785] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il) indol-5-carboxamida (Intermedio TH)



TG



TH

[001786] Paso 1 - Terc-butilo 5-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-indol-2-il]- 3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

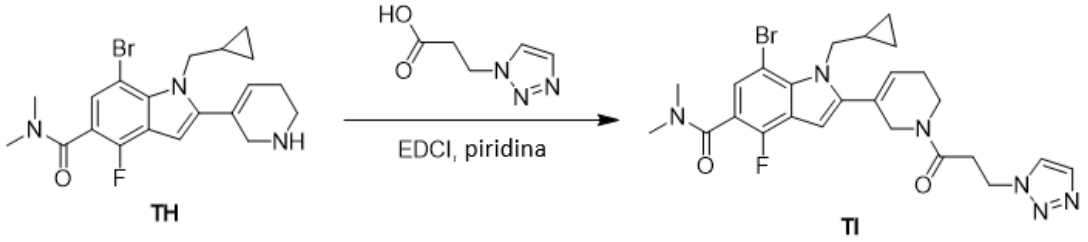
[001787] Se desgasificó y purgó con N_2 tres veces una solución de terc-butilo 5-[7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-1H-indol-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (260 mg, 557 μmol, Intermedio TG) en THF (5 m), y se añadió NaH (44.6 mg, 1.12 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral). Tras agitar a 0 °C durante 0.5 horas, se añadió gota a gota a 0 °C bromometilciclopropano (225 mg, 1.67 mmol, CAS# 7051-34-5). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 15.5 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL) acuoso y después se extrajo con EA (20 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.12 - 1.04 (m, 1H), 0.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.25 - 0.14 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 520.2 $(M + H)^+$.

[001788] Paso 2 - 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il) indol-5-carboxamida

[001789] A una solución de terc-butilo 5-[7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)-4-fluoro-indol-2-il] -3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (160 mg, 307 μmol) en HCl/dioxano (3 mL) se

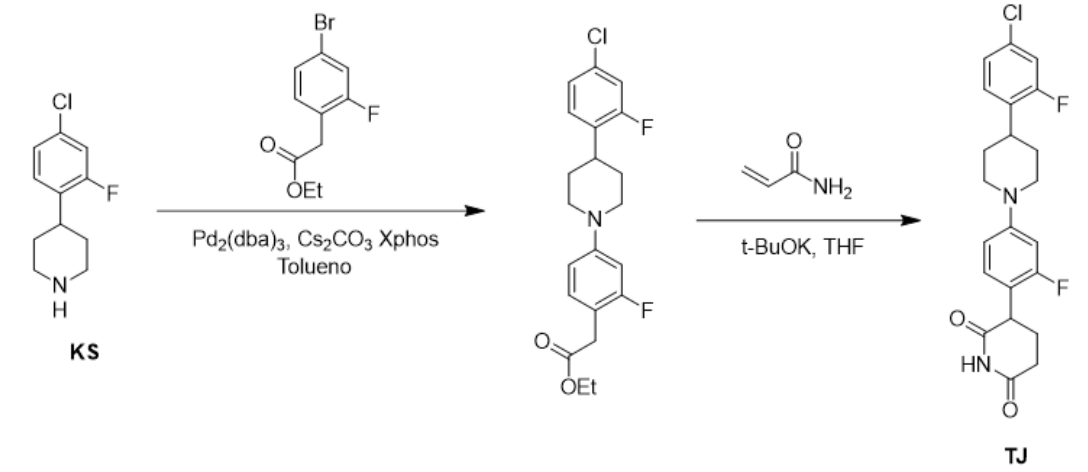
agitó a 25 °C durante 0.5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (140 mg, 99% de rendimiento de HCl) como aceite amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 422.0 $(M + H)^+$.

[001790] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N,N-dimetil-2-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]indol-5-carboxamida (Intermedio TI)



[001791] A una solución de 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)indol-5-carboxamida (140 mg, 306 µmol, HCl, Intermedio TH) en piridina (2 m) se añadió EDCI (88.1 mg, 459 µmol) y ácido 3-(triazol-1-il)propanoico (43.2 mg, 306 µmol, CAS# 4332-45-0). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (160 mg, 91% de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) m/z 543.1 $(M + H)^+$.

[001792] 3-[4-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (Intermedio BT)



[001793] Paso 1 - 2-[4-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]acetato de metilo

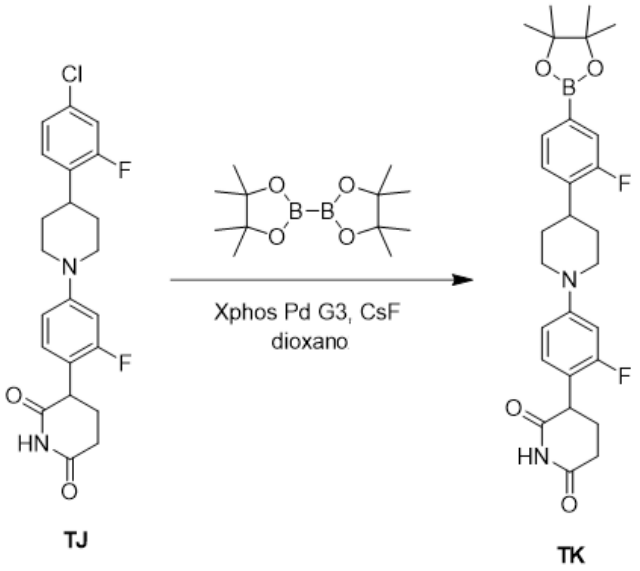
[001794] A una solución de etil 2-(4-bromo-2-fluoro-fenilo)acetato (1.59 g, 6.08 mmol, CAS# 924312-09-4) y 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)piperidina (1.30 g, 6.08 mmol, Intermedio KS) en tolueno (20 mL) se le añadió Xphos (290 mg, 608 µmol), tamices moleculares de 4Å(1g, 6.08 mmol), Cs_2CO_3 (5.95 g,

18.3 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (279 mg, 304 μmol. A continuación, la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 tres veces, y se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró con celita y se apagó con agua (60 mL). Después, la mezcla se extrajo con DCM(30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (60 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 100/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 1H), 4.07 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 2.8, 12.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.64 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 394.1 (M+H)$^+$.

[001795] Paso 2 - 3-[4-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona

[001796] A una solución de 2-[4-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]acetato de etilo (560 g, 1.27 mmol), 4A MS (500 mg) y prop-2-enamida (180 mg, 2.53 mmol) en DMF (5 mL) se añadió t-BuOK (1 M, 1.39 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se añadió lentamente HCl (2 M, 0.2 mL) a 0 °C, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por fase inversa (condiciones de FA al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (462 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.69 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.81 (dt, *J* = 2.8, 12.0 Hz, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 419.1 (M+H)$^+$.

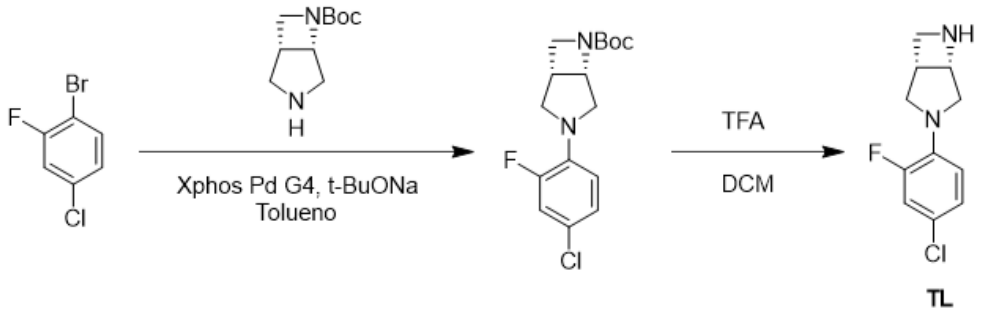
[001797] 3-(2-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (Intermedio TK)



TJ TK

[001798] A una solución de 3-[4-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1-piperidil]-2-fluoro-fenil]piperidina-2,6-diona (200 mg, 396 μmol, Intermedio TJ), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (252 mg, 991 μmol) en dioxano (2 mL) se añadió XPhos Pd G3 (33.6 mg, 39.6 μmol) y tamices moleculares de 4Å (100 mg) y CsF (181 mg, 1.19 mmol), se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró con diatomeas y se apagó con agua (30 mL), después la mezcla se extrajo con DCM (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 100/0 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (123 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.66 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.83 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H), 1.29 (s, 12H). LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 511.0 $(M+H)^+$.

[001799] (1S,5S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (Intermedio TL)



TL

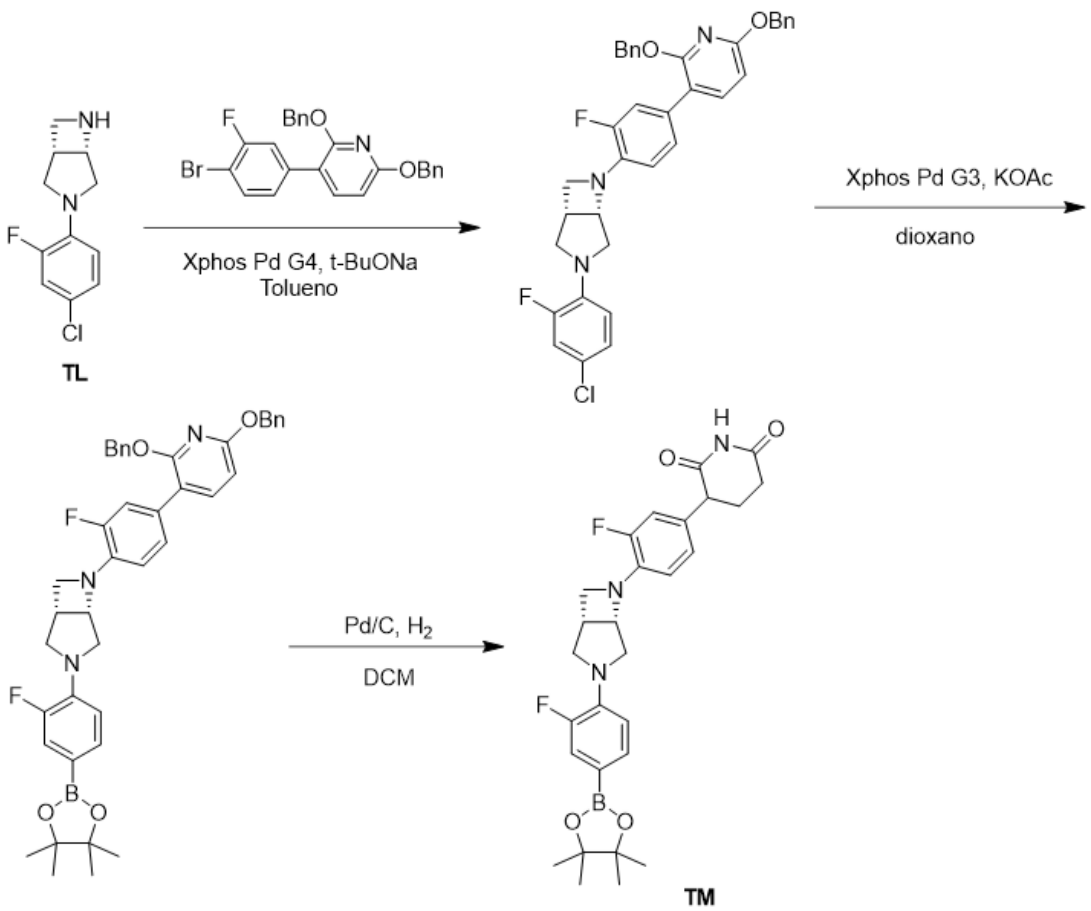
[001800] Paso 1 - Terc-butilo (1R,5S)3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato

[001801] Una mezcla de 1-bromo-4-cloro-2-fluoro-benceno (1.5 g, 7.16 mmol, CAS# 1996-29-8) terc-butil (1R,5S)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato (947 mg, 4.77 mmol, CAS# 799279-81-5), Xphos Pd G4 (411 mg, 477 μmol) y tBuONa (1.38 g, 14.3 mmol) en tolueno (15 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.1 g, 61 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 327.1 $(M+H)^+$.

[001802] Paso 2 - (1S,5S)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001803] A una solución de terc-butilo (1R,5S)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato (950 g, 2.91 mmol) en DCM (9 mL) se añadió TFA (4.61 g, 40.4 mmol, 3 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (condición de $NH_3 \cdot H_2O$ al 0.1 %) para dar el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 99 %) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 227.1 $(M+H)^+$.

[001804] 3-(3-Fluoro-4-((1R,5S)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio SN)



[001805] Paso 1 - (1R,5S)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001806] A una solución de (1S,5S)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (600 mg, 2.65 mmol, Intermedio TL), y 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (819 mg, 1.76 mmol) en tolueno (8 mL) se añadió tBuONa (509 mg, 5.29 mmol) y Xphos Pd G4 (152 mg, 176 μmol). Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1 g, 89 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.71 (a d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 11H), 7.23 (a d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.64 (m, 2H), 6.60 - 6.47 (m, 2H), 5.38 (a d, *J* = 18.3 Hz, 4H), 4.85 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (t a, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 3.03 - 2.82 (m, 2H), 2.54 (s, 1H); LC-MS (ESI+) m/z 648.2 $(M+H)^+$.

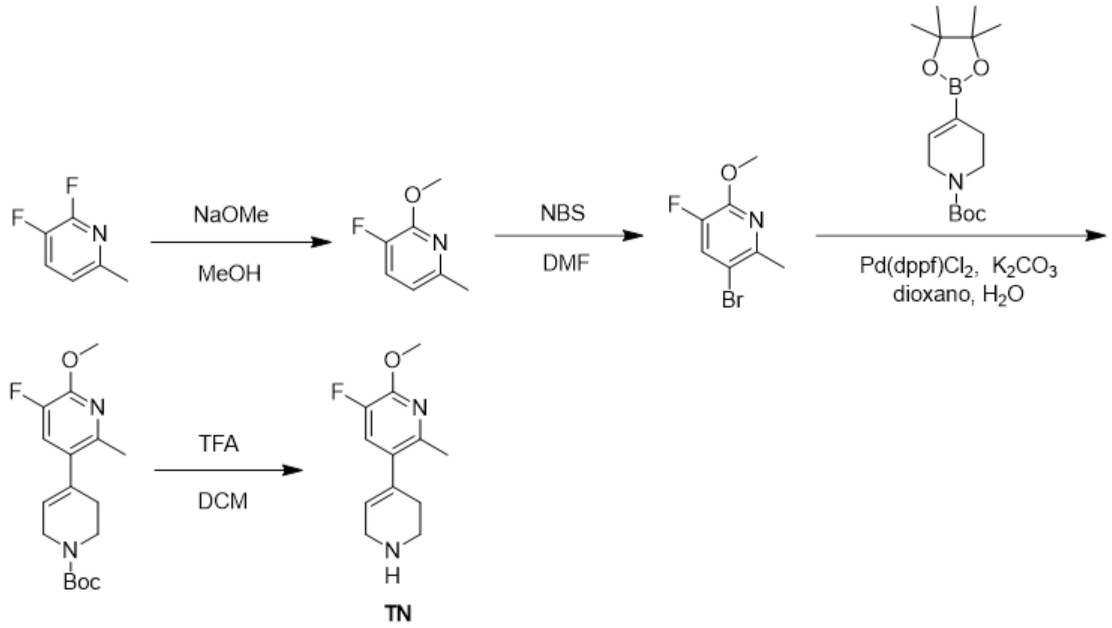
[001807] Paso 2 - (1S,5R)-6-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano

[001808] Una mezcla de (1R,5S)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-6-[4-(2,6-dibenziloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (0.9 g, 1.5 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (749 mg, 2.95 mmol), KOAc (434 mg, 4.43 mmol) y XPhos Pd G3 (125 mg, 148 μmol) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) m/z 702.6 $(M+H)^+$.

[001809] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-((1R,5S)-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)fenil)piperidina-2,6-diona

[001810] Una mezcla de (1R,5S)-6-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano (0.3 g, 430 μmol), Pd/C (455 mg, 428 μmol, 10 % en peso) en THF (10 mL) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces. A continuación, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de H_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (270mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI+) m/z 523.9 $(M+H)^+$.

[001811] 3-Fluoro-2-metoxi-6-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (Intermedio TN)



[001812] Paso 1 - 3-Fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina

[001813] A una solución de ácido 2,3-difluoro-6-metil-piridina (4.50 g, 34.8 mmol, CAS# 1227579-04-5) en MeOH (40 mL) se añadió NaOMe (2.82 g, 52.3 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó

a 25 °C durante 12 horas. Al terminar, la solución se añadió a agua (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (4.40 g, 87 % de rendimiento) como sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (dd, *J* = 8.0, 10.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[001814] Paso 2 - 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina

[001815] A una solución de 3-fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina (4.40 g, 31.1 mmol) en DMF (40 mL) se añadió NBS (6.66 g, 37.4 mmol) a 25 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al terminar, el residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título (6.00 g, 88 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

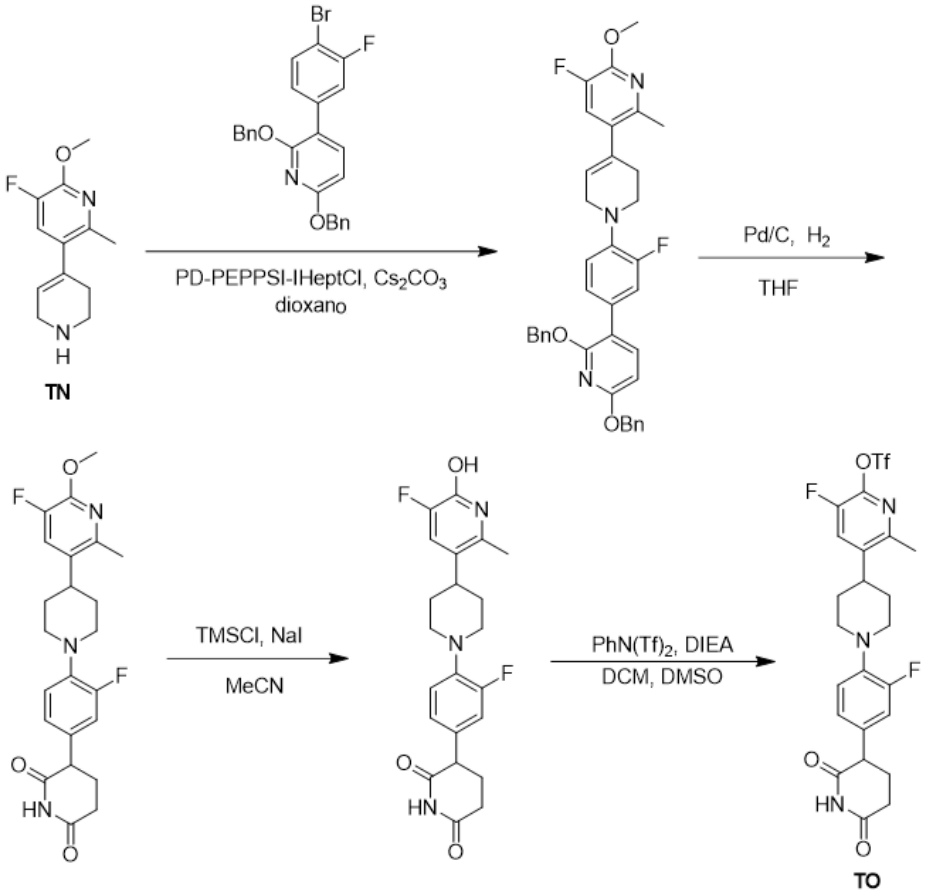
[001816] Paso 3 - Terc-butilo 4-(5-fluoro-6-metoxi-2-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

[001817] A una solución de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina (5.00 g, 22.7 mmol) y terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxylato (7.03 g, 22.7 mmol, CAS# 286961-14-6) en dioxano (50 mL) se añadio H_2O (2 mL) Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (1.86 mg, 2.27 μmol) y Cs_2CO_3 (22.2 g, 68.2 mmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 12/1) para proporcionar el compuesto del título (7.00 g, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 323.1 $(M+H)^+$.

[001818] Paso 4 - 3-Fluoro-2-metoxi-6-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina

[001819] A una solución de terc-butilo 4-(5-fluoro-6-metoxi-2-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H - piridin-1-carboxilato (1.00 g, 3.10 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (3.07 g, 26.9 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Tras finalizar, la reacción se apagó con $NaHCO_3$ (30 mL) y se extrajo con DCM (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI$^+$) m/z 194.0 $(M+H)^+$.

[001820] [5-[1-[4-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]-3-fluoro-6-metil-2-piridil] trifluorometanosulfonato (Intermedio TO)



[001821] Paso 1 - 5-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-3-fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina

[001822] A una solución de 3-fluoro-2-metoxi-6-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (650 mg, 2.92 mmol, Intermedio TN) y 2,6-dibenciloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (1.36 g, 2.92 mmol) en dioxano (12 mL) se añadió Cs_2CO_3 (2.86 g, 8.77 mmol) y 1,3-bis[2,6-bis(1-propilbutil)fenil]-4,5-dicloro-2H-imidazol-1-ium-2-ide;3-cloropiridina dicloropaladio (284 mg, 292 μmol) a 25 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Una vez completada, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 12H), 7.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

[001823] Paso 2 - 3-(3-Fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-metoxi-2-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona

[001824] A una solución de 5-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-3-fluoro-2-metoxi-6-metil-piridina (600 g, 990 mmol) en THF (15 mL) se añadió Pd/C (0.5 g, 469 mmol, 10 % en peso) bajo Ar_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (400 mg, 95 % de rendimiento) en forma de sólido blanco. LC-MS (ESI^+) m/z 430.3$(M+H)^+$.

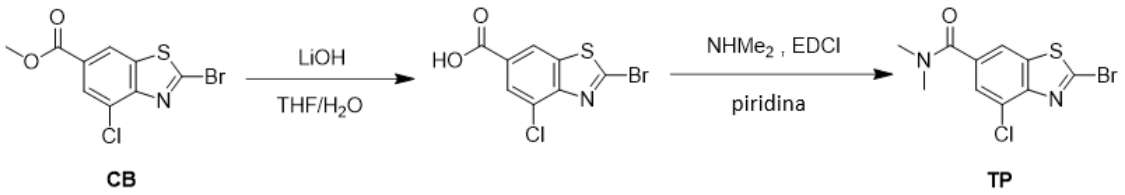
[001825] Paso 3 - 3-(3-Fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-hidroxi-2-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona

[001826] A una solución de 3-[3-cloro-4-[4-(5-fluoro-6-metoxi-2-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil] piperidina-2,6-diona (300 mg, 698 μmol) en ACN (50 mL) se añadió NaI (314 mg, 2.10 mmol) y TMSCl (227 mg, 2.10 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla se filtró y se trituró con agua (5 mL) a 25 °C durante 1 hora para dar el compuesto del título (280 mg, 96% de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.11 - 6.88 (m, 3H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 5H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 2.01 (dt, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H).

[001827] Paso 4 - [5-[1-[4-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]-3-fluoro-6-metil-2-piridil] trifluorometanosulfonato

[001828] A una solución de 3-[3-fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-hidroxi-2-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil] piperidina-2,6-diona (200 mg, 481 μmol) en DCM (2 mL) y DMSO (0.2 mL) se le añadieron 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (206 mg, 578 μmol) y DIEA (12 mg, 962 μmol) a 25 °C. Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (0.21 g, 71 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.84 (m, 3H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.01 - 2.74 (m, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 3.2, 11.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (s, 4H).

[001829] 2-Bromo-4-cloro-N,N-dimetil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida (Intermedio TP)



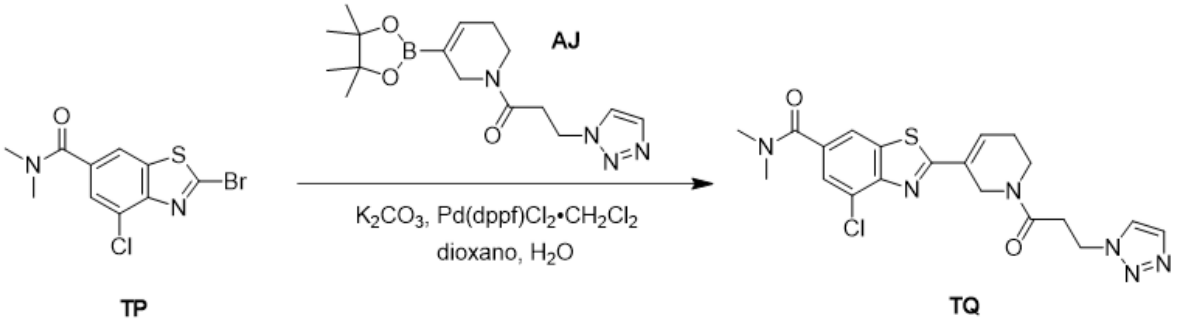
[001830] Paso 1 - Ácido 2-bromo-4-cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico

[001831] A una solución de 2-bromo-4-cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (1.4 g, 4.6 mmol, Intermedio CB) en THF(16 mL) se añadió LiOH(1.09 g, 45.7 mmol) y H_2O (4 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 2 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se añadió HCl (1M) y hasta que el pH de la capa acuosa estuvo alrededor de 4, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 293.9 $(M+H)^+$.

[001832] Paso 2 - 2-bromo-4-cloro-N,N-dimetil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

[001833] A una solución de ácido 2-bromo-4-cloro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (700 g, 2.39 mmol) en piridina (7 mL) se añadió EDCI (550 g, 2.87 mmol) y N-metilmetanamina (195 g, 2.39 mmol, HCl). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ℃ durante 4 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 321.0 $(M+H)^+$.

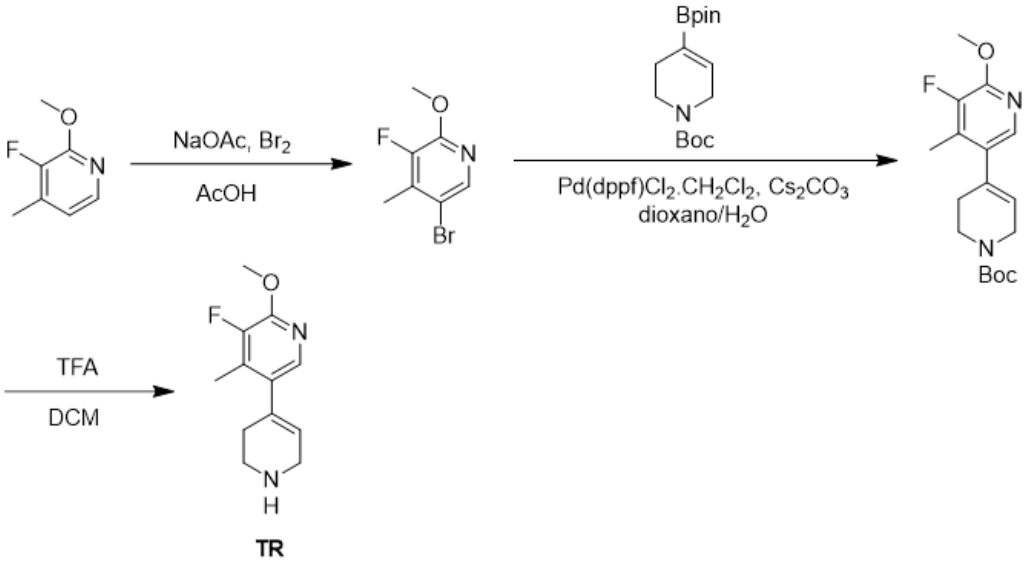
[001834] 4-cloro-N,N-dimetil-2-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1,3 -benzotiazol-6-carboxamida (Intermedio TQ)



[001835] Una mezcla de 2-bromo-4-cloro-N,N-dimetil-1,3-benzotiazol-6-carboxamida (450 g, 1.41 mmol, Intermedio T), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-3-(triazol-1-il)propan-1-ona (468 g, 1.41 mmol, Intermedio AJ), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (114 mg, 141 μmol) y

K_2CO_3 (584 g, 4.22 mmol) y H_2O (1 mL) en dioxano (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo(100 mL, 3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 445.0 $(M+H)^+$.

[001836] 4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio TR)



[001837] Paso 1 - 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metil-piridina

[001838] A una solución de ácido 3-fluoro-2-metoxi-4-metil-piridina (4.5 g, 32 mmol, CAS# 1227596-07-7) en AcOH (45 mL) se añadió NaOAc (5.23 g, 63.77 mmol) y Br_2 (10.1 g, 63.7 mmol) a 80 °C durante 2 horas. Al terminar, la solución se añadió $NaHCO_3$ hasta pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo (80 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 10:1) para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 221.9 $(M+H)^+$.

[001839] Paso 2 - Terc-butilo 4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

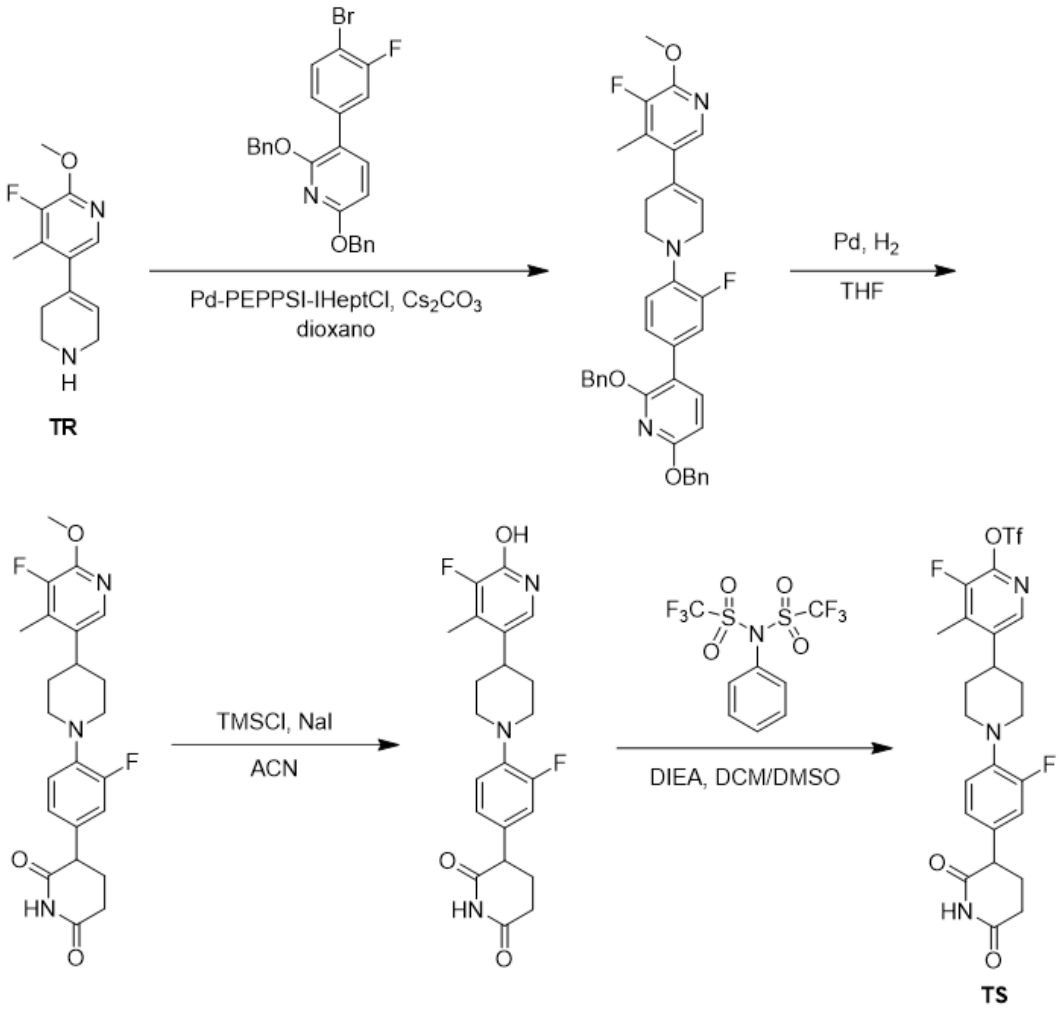
[001840] Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metil-piridina (3 g, 14 mmol), terc-butilo 4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (4.22 g, 13.6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.11 g, 1.36 mmol), y Cs_2CO_3 (8.88 g, 27.2 mmol) en dioxano (15 mL) y H_2O (3 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con EA (30 mL X 3), y la capa combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto del título (3.6 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.0 $(M+H)^+$.

[001841] Paso 3 - Terc-butilo 4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

[001842] A una solución de terc-butilo 4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato(2 mg, 6.20 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (707 g, 6.20 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener el residuo. A continuación, el residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se añadió $NaHCO_3$ (5 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1.3 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 223.1 $(M+H)^+$.

[001843] [5-[1-[4-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]-3-fluoro-4-metil-2-piridil] trifluorometanosulfonato (Intermedio T S)



[001844] Paso 1 - 5-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridilo)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-3-fluoro-2-metoxi-4-metil-piridina

[001845] Una mezcla de 3-fluoro-2-metoxi-4-metil-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (900 mg, 4.05 mmol, Intermedio TR), 2,6-dibenziloxi-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)piridina (1.88 g, 4.05 mmol), 1,3-bis[2,6-bis(1-propilbutil)fenil]-4,5-dicloro-2H-imidazol-1-ium-2-ida; 3-cloropiridina; dicloropaladio (393 mg, 404 μmol), Cs_2CO_3 (3.96 g, 12.1 mmol) y tamices moleculares de 4Å (500 mg) en dioxano (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 hora en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró in vacuo para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de Petróleo/acetato de Etilo=10/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (1.23 mg, 50% de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 12H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76 (td, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (s, 3H),

3.84 (c, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 606.0 $(M+H)^+$.

[001846] Paso 2 - 3-(3-Fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona

[001847] A una solución de 5-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-3-fluoro-2-metoxi-4-metil-piridina (1.2 g, 2.0 mmol) en THF (20 mL) se añadió Pd/C (2.11 g, 1.98 mmol, 10 % en peso) bajo Ar atmósfera. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. Luego la mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 7 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (801 mg, rendimiento del 94 %) como sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.06 - 6.89 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.61 (m, 6H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 5H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 430.1 $(M+H)^+$.

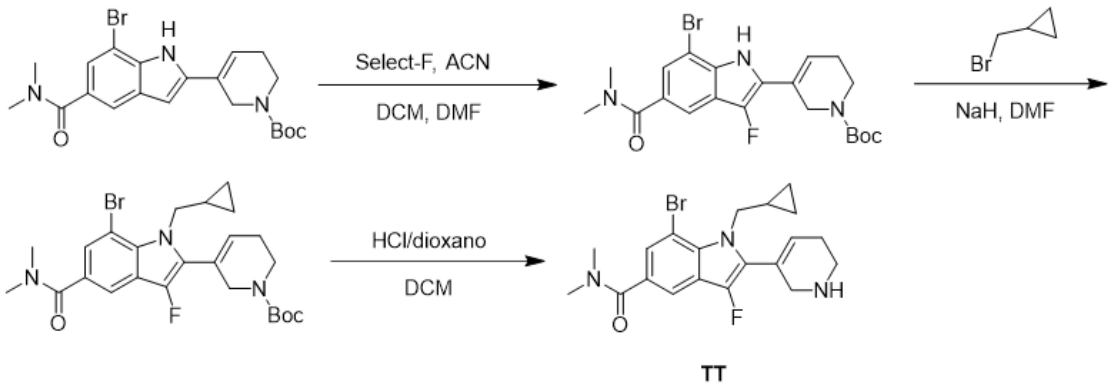
[001848] Paso 3 - 3-[3-Fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona

[001849] A una solución de 3-[3-fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil] piperidina-2,6-diona (500 mg, 1.16 mmol) en ACN (5 mL) se añadió TMSCl (379 mg, 3.49 mmol) y NaI(523 mg, 3.49 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 ℃ durante 2 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se filtró para proporcionar la torta filtrada. La torta filtrada se lavó con H_2O(10 mL) para dar el compuesto del título (230 g, 47% del rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 416.1 $(M+H)^+$.

[001850] Paso 4 - [5-[1-[4-(2,6-Dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]-3-fluoro-4-metil-2-piridil] trifluorometanosulfonato

[001851] A una solución de 3-[3-fluoro-4-[4-(5-fluoro-6-hidroxi-4-metil-3-piridil)-1-piperidil]fenil]piperidina-2,6-diona (210 mg, 505 μmol) en DMSO (1 mL) y DCM (1 mL), se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (451 mg, 1.26 mmol, CAS# 37595-74-7) y DIEA (261.33 mg, 2.02 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (10 mL) y se extrajo con EA y PE (3:1, 20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 2/1) para dar el compuesto del título (130 mg, 46 % de rendimiento) como sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 548.0 $(M+H)^+$.

[001852] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il) indol-5-carboxamida (Intermedio TT)



TT

[001853] Paso 1 - Terc-butilo 5-(7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-1H-indol-2-il] -3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

[001854] A una solución de terc-butil 5-[7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-1H-indol-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (2.5 g, 5.6 mmol, sintetizado mediante los pasos 1-7 del Intermedio PO) en ACN (10 mL), DCM (5 mL) y DMF (10 mL) se añadió Selecto F (1.28 g, 3.62 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 hr. Tras finalizar, la reacción se diluyó con EA (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL X 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Daisogel C18 250*50mm*8um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 35 %-65 % de B durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (500 g, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

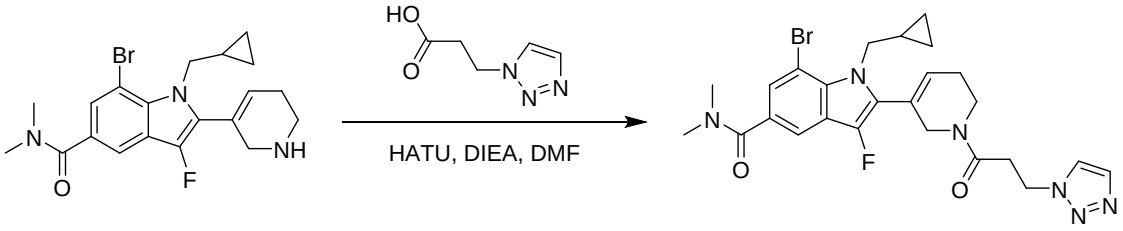
[001855] Paso 2 - Terc-butilo 5-(7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-indol-2-il]- -3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

[001856] A una mezcla agitada de terc-butilo 5-[7-bromo-5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-1H-indol-2-il]-3,6-dihidro-2H- piridina-1-carboxilato (370 g, 793 mmol) en THF (4 mL) se añadió NaH (63.4 g, 1.59 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C en atmósfera de N_2. Se añadió bromometilciclopropano (321 mg, 2.38 mmol) y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Una vez completada, la reacción se apagó con solución de NH_4Cl (0.5 mL) y se diluyó con EA (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (410 g, 99 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.37 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.23 - 0.16 (m, 2H).

[001857] Paso 3 - 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il) indol-5-carboxamida

[001858] Una solución de terc-butilo 5-[7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-5-(dimetilcarbamoil)-3-fluoro-indol-2- il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (420 mg, 807 μmol) en HCl/dioxano (2 M, 4.57 mL) y DCM (1 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (368 mg, rendimiento del 99 %, HCl) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 419.9 $(M+H)^+$.

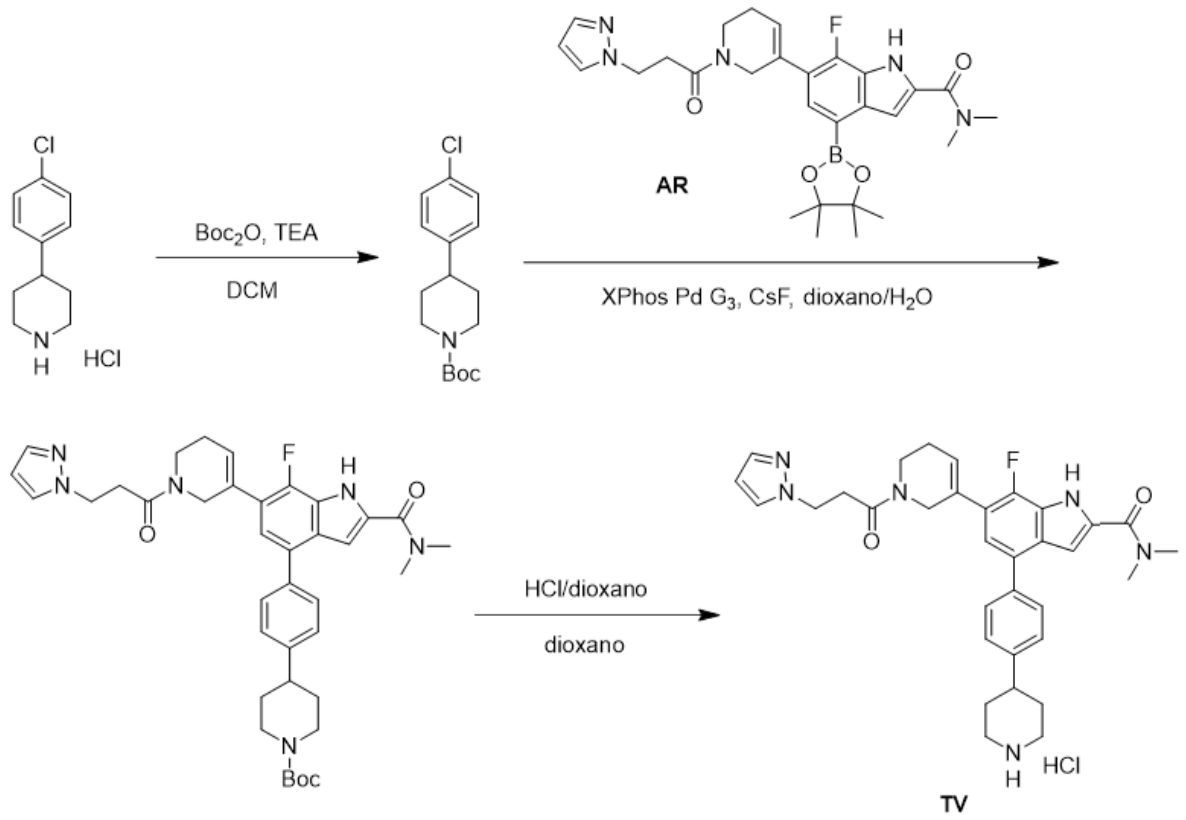
[001859] 7-Bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-N,N-dimetil-2-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]indol-5-carboxamida (Intermedio TU)



TT **TU**

[001860] A una solución de 7-bromo-1-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-N,N-dimetil-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-il)indol-5-carboxamida (164 mg, 359 μmol, HCl, Intermedio TT), ácido 3-(triazol-1-il)propanoico (50.6 mg, 359 μmol), DIEA (162 mg, 1.26 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (204 mg, 538 μmol) a 25 °C y se agitó durante 1 h. Tras finalizar, la reacción se filtró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: CD05-Phenomenex luna C18 150*40*10um;fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 27%-57% B durante 25 min) para dar el compuesto del título (157 mg, 80 % de rendimiento) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 0.82 (dd, *J* = 7.2, 11.8 Hz, 1H), 0.21 - 0.14 (m, 2H), 0.06 - -0.02 (m, 2H).

[001861] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (Intermedio TV)



[001862] Paso 1 - Terc-butilo 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato

[001863] A una solución de 4-(4-clorofenil)piperidina (1 g, 4 mmol, HCl) en DCM (10 mL) se añadió TEA (1.31 g, 12.9 mmol) y Boc2O (1.41 g, 6.46 mmol), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (30 mL X 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 100/0 a 70/30) para proporcionar el compuesto del título (0.9 g, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 2.90 - 2.50 (m, 3H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 239.9 $(M+H)^+$.

[001864] Paso 2 - terc-butilo 4-(4-(6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato

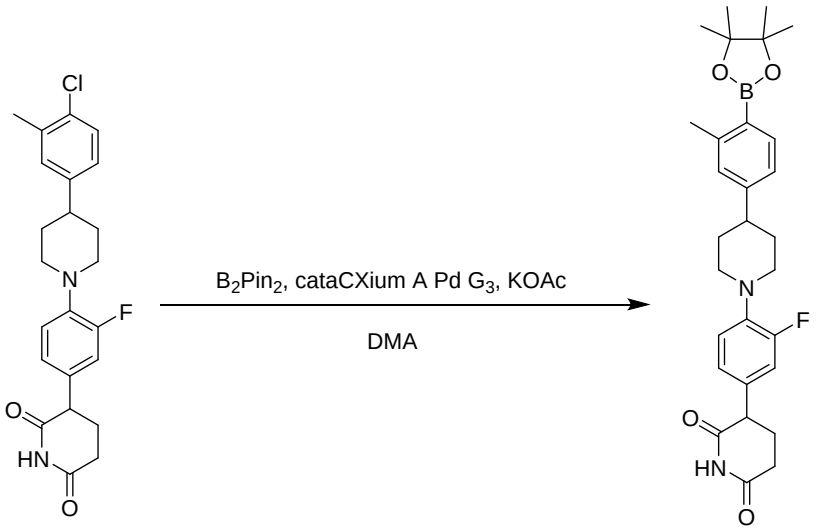
[001865] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indole-2-carboxamida (0.5 g, 0.93 mmol, intermedio AR) en dioxano (5 mL) se añadió terc-butilo 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato (276 mg, 0.934 mmol), XPhos Pd G_3 (79.0 mg, 0.934 mmol), CsF (425 mg, 2.80 mmol) y H_2O (1 mL), después

la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se apagó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 100/0 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título (430 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.22 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 669.1(M+H)$^+$.

[001866] Paso 3 - 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil- 4-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida

[001867] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N- dimetil-4-(4-(piperidin-4-il)fenil)-1H-indol-2-carboxamida (300 mg, 448 μmol) en DCM (1.5 mL) se añadió HCl/dioxano (2 M, 1.5 mL), después se agitó la mezcla a 25 °C durante 0.5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (270 mg, HCl) en forma de aceite amarillo. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 569.2 (M+H)$^+$.

[001868] 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluoro-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-il)fenil)piperidina-2,6-diona (Intermedio TW)

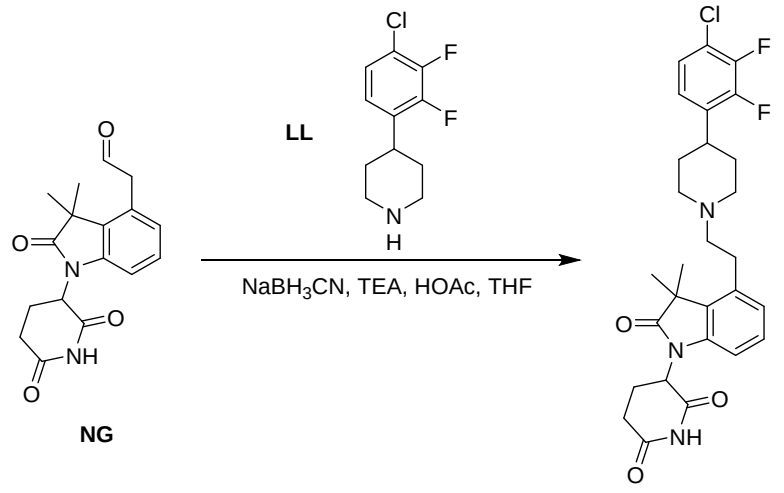


FL **TW**

[001869] A una solución de 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)piperidin-2,6-diona (195 mg, 470 μmol, Intermedio FL) en DMA (2 mL) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-

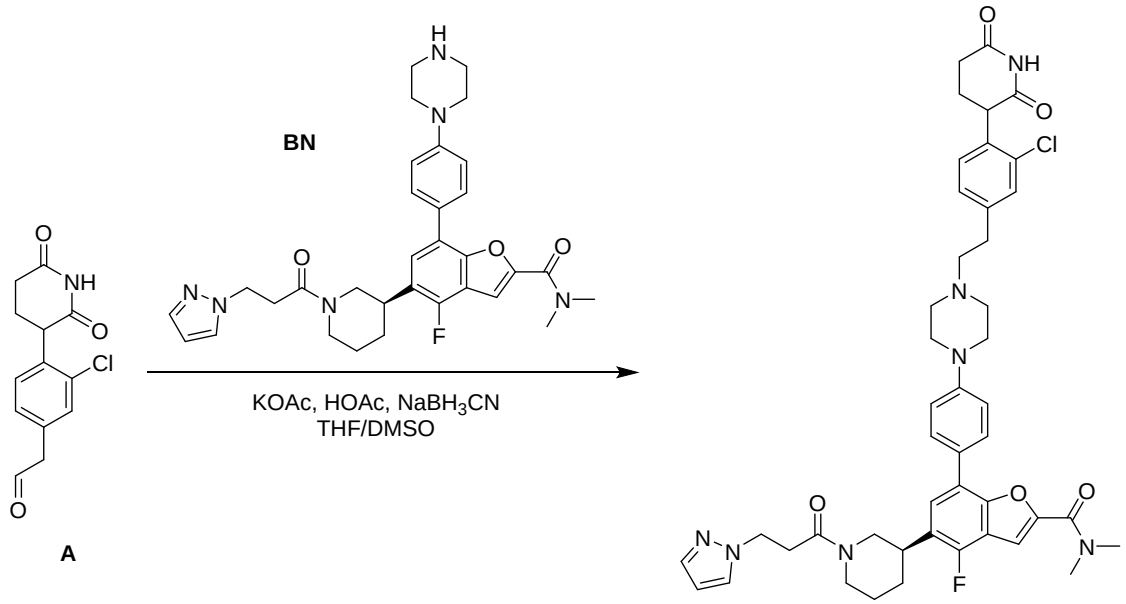
bi(1,3,2-dioxaborolano) (238 mg, 940 μmol), KOAc (184 mg, 1.88 mmol) y cataCXio A Pd G_3 (34.2 mg, 47.0 μmol), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. Tras finalizar, la mezcla de reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por flash de fase inversa (0.1 % de condición FA) para dar el compuesto del título (140 mg, 53 % de rendimiento) como sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 4H), 1.29 (s, 12H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 507.3 (M+H)$^+$.

[001870] 3-[4-[2-[4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)-1-piperidil]etil]-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-1-il] piperidina-2,6-diona (Intermedio TX)



[001871] A una solución de 4-(4-cloro-2,3-difluoro-fenil)piperidina (89 mg, 384 μmol, intermedio LL) en THF (2 mL) se añadió TEA (38.9 mg, 384 μmol), seguida de 2-[1-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3,3-dimetil-2-oxo-indolin-4-il]acetaldehído (150 mg, 384 μmol, HCl, Intermedio NG). Después se añadió HOAc (23 mg, 384 μmol) a la mezcla hasta que el pH = 5 y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (36 mg, 577 μmol) a 0 °C lentamente y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó con H_2O (2 mL) y después se extrajo con EA (10 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (condiciones de FA al 0.1 %) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 530.1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 1 (Método 1): Síntesis de 5-((S)-1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-7-(4-(4-(3-cloro-4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (I-281)



[001872] A una solución de (S)-5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-4-fluoro-N,N-dimetil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)benzofurano-2-carboxamida (80 mg, 139 μmol, Intermedio BN) y 2-[3-cloro-4-(2,6-dioxo-3-piperidil)fenil]acetaldehído (55.6 mg, 209 μmol, Intermedio A) en THF (1 mL) y DMSO (0.3 mL) se añadieron HOAc (41.9 mg, 698 μmol) y KOAc (41.1 mg, 419 μmol) y la mezcla se agitó a rt durante 1 hora. A continuación, se añadió $NaBH_3CN$ (26.3 mg, 419 μmol) a 0 °C y después se agitó la mezcla a rt durante 1 hora. Tras la finalización, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el compuesto del título (25.5 mg, 22 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 412.1(M/2+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.09 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (a d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.17 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.25 (s a, 8H), 3.11 - 3.01 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 3H), 2.63 (s a, 6H), 2.55 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 1H).

Tabla 3: Compuestos sintetizados mediante el Método 1, la aminación reductora de las aminas y aldehídos correspondientes.

I-#[a]	Amina	Aldehído	LCMS (ESI+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ
I-220	R	K	442.4[b]	12.08 (s a, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 7.51 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd,

				J = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.90 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s a, 1H), 6.65 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 5.34 (a dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.46 (s a, 3H), 4.35 (a d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s a, 2H), 3.88 (a d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.33 (s a, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.22 (s a, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (s a, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.89 (s a, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 1.23 (s a, 2H)
I-242	F	A	769.5	11.95 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.22 - 2.89 (m, 6H), 2.85 - 2.72 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H)
I-255	F	B	753.5	11.99 - 11.88 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 2H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s a, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (s a, 5H), 3.19 - 2.94 (m, 6H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.62 (s a, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 4H)
I-263	O	B	804.6	10.83 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (s a, 1H), 3.87 (a dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 10.8 Hz, 8H), 3.07 - 2.94 (m, 5H), 2.81 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 8H), 2.33 (s a, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.02 (td, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H)
I-313	BP	A	771.5	11.84 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.20

				- 3.01 (m, 6H), 2.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.34 (m, 1H)
I-336	AA	S	859.7	12.14 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.18 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.23 - 3.06 (m, 6H), 3.05 (s, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-359	X	S	869.6	12.15 - 11.99 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.35 (s a, 1H), 6.96 (a dd, *J* = 5.2, 17.2 Hz, 6H), 6.55 (s a, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.35 (s a, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 5H), 3.29 - 3.09 (m, 11H), 3.04 (a d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.67 (s a, 8H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 6H)
I-371	BA	B	435.9[b]	10.85 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.15 - 6.94 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 3H), 4.27 (s a, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.4, 11.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.57 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s a, 4H), 3.20 (s a, 3H), 3.00 (s a, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.58 (s a, 7H), 2.33 (s a, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H)
I-372	AZ	B	834.3	10.85 (s, 1H), 7.71 (a d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 4.26 (s a, 1H), 3.87 (a dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 3.72 (a d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.63 (s a, 1H), 3.57 (s a, 1H), 3.26 (s a, 6H), 3.21 (s a, 1H), 2.99 (a d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 2.81 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 8H), 2.32 (s a, 1H), 2.25 (s a, 2H), 2.02 (a dd, *J* = 3.6, 4.8 Hz, 1H)
I-383	BB	B	834.8	2.00 - 2.06 (m, 1 H) 2.19 - 2.29 (m, 2 H) 2.35 (a dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 2 H) 2.55 - 2.75 (m, 9 H) 2.80 - 2.85 (m, 2 H) 3.02 - 3.13 (m, 6 H) 3.25 (s a, 4 H) 3.58 - 3.61 (m, 1 H) 3.65 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1 H) 3.70 - 3.72 (m, 3 H) 3.88 (dd, *J* = 11.2, 4.75 Hz, 1 H) 4.30 - 4.37 (m, 2 H) 4.58 - 4.66 (m, 2 H) 6.08

				- 6.14 (m, 1 H) 6.47 - 6.50 (m, 1 H) 6.60 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H) 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 8.09 - 8.13 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 10.85 (s, 1 H) 11.95 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1 H)
I-429	BZ	CA	897.5	11.92 (s, 1H), 11.12 - 11.06 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 16.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.99 - 6.95 (m, 3H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.35 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 3.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 2.93 (dt, *J* = 8.0, 15.6 Hz, 6H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 1.81 (dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 0.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.61 (s, 2H)
I-433	CE	S	902.2	11.17 - 11.03 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (a d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 5.39 (a dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (s a, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.95 - 2.87 (m, 4H), 2.70 - 2.65 (m, 8H), 2.46 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H)
I-435	CF	S	883.4	12.05 - 11.94 (m, 1H), 11.15 - 11.05 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 5H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.35 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (s a, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.24 (s a, 4H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.77 (s a, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 8H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 6H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 1H)
I-463	CK	S	892.4	11.11 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H),

				6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.19 (td, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.88 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.97 - 2.83 (m, 4H), 2.83 - 2.52 (m, 9H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 1H)
I-468	CN	S	868.4	11.10 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 5H), 6.73 - 6.66 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 3.09 (s, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H)
I-488	CR	S	838.6	11.10 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.74 - 6.57 (m, 2H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.18 - 3.07 (m, 5H), 3.00 (s, 6H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 8H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 1H)
I-498	CU	S	861.4	12.04 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.77 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25 - 2.96 (m, 12H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.56 (m, 10H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.99 - 1.71 (m, 4H), 1.62 - 1.41 (m, 1H)
I-499	CV	B	888.3	12.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 8H), 3.12 - 2.99 (m, 5H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.55 (m, 7H), 2.34 (s, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-509	CX	S	787.2	11.09 (s, 1H), 10.51 - 10.43 (m, 1H), 7.50 (s, 1H),

				7.16 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 6.67 (s a, 2H), 6.65 - 6.50 (m, 2H), 5.42 - 5.32 (m, 1H), 4.36 (s a, 2H), 3.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.29 (s a, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 9H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.10 (d, *J* = 18.0 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H)
I-531	BE	S	887.3	12.15 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.66 (c, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 3.05 (dd, *J* = 3.6, 10.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 7H), 2.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 6H)
I-536	AA	AB	843.3	13.23 - 11.37 (m, 1H), 11.30 - 10.01 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (t a, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 3H), 6.55 (s a, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.73 (a dd, *J* = 4.8, 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 3.25 - 2.98 (m, 8H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 11H), 2.38 (s a, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 2H), 2.08 (a d, *J* = 8.8 Hz, 3H)
I-540	CZ	S	855.4	11.12 - 11.06 (m, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.95 (a d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.55 (s a, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 9H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 6H), 2.60 (s a, 1H), 2.43 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H)
I-563	CZ	DH	841.2	11.15 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s a, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.85 (m, 3H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 5.43 - 5.24 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 5H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 3.05 - 2.98 (m, 5H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.63 (s a, 3H), 2.58 (a d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.41 (s a, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.40 - 1.23 (m, 3H)
I-571	DI	DJ	832.9	11.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m,

				1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 4H), 4.01 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.24 (s, 5H), 3.19 - 3.04 (m, 5H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 6H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 1H)
I-604	DM	B	833.4	12.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.97 - 6.80 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.46 - 4.24 (m, 2H), 3.87 - 3.89 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 6H), 2.80 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.25 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.66 (m, 4H)
I-617	AA	DR	842.3	12.19 - 12.10 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (s a, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 6.12 (s a, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 3H), 3.22 - 2.96 (m, 9H), 2.84 - 2.59 (m, 8H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.27 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.18 (a dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.08 (a d, *J* = 9.2 Hz, 3H)
I-635	DV	B	848.3	12.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 1.6, 4.0, 8.0 Hz, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.22 - 2.97 (m, 10H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H)
I-637	DX	S	809.3	12.25 - 11.73 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.24 - 6.03 (m, 1H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 3.24 - 3.09 (m, 6H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.80

				- 2.69 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)
I-640	EI	AB	856.3	11.07 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.10 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (s a, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 6H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.74 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.70 (s a, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.36 (a dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H)
I-643	BE	DR	871.4	12.15 (s a, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.54 (s a, 1H), 6.12 (s a, 1H), 4.37 (a dd, J = 4.8, 9.6 Hz, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.67 (a d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.30 (s a, 4H), 3.22 - 3.01 (m, 6H), 2.94 (a dd, J = 6.4, 10.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 9H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 6H)
I-659	FZ	FY	834.7	12.05 - 11.94 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.23 - 2.97 (m, 13H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.65 (s, 7H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-662	EL	S	839.2	1.53 - 1.67 (m, 3 H) 1.98 - 2.10 (m, 4 H) 2.21 - 2.40 (m, 3 H) 2.57 - 2.76 (m, 9 H) 2.87 - 3.18 (m, 10 H) 3.56 - 3.64 (m, 5 H) 4.22 - 4.37 (m, 2 H) 5.38 (a dd, *J* = 12.0, 4.82 Hz, 1 H) 6.10 (a d, *J* = 9.6 Hz, 1 H) 6.28 (s a, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 3 H) 7.06 - 7.20 (m, 3 H) 11.10 (s a, 1 H) 12.04 - 12.14 (m, 1 H)
I-670	EO	DR	805.8	12.15 - 12.07 (m, 1H), 10.91 - 10.85 (m, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 3H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 3H), 3.19 - 2.91 (m, 8H), 2.73 - 2.61 (m, 9H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)

I-671	EO	AB	805.7	12.13 (s a, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.81 (m, 4H), 6.62 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (s a, 1H), 5.73 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 2H), 3.67 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (s a, 4H), 3.23 - 2.92 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 10H), 2.55 (s a, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 3H), 1.18 - 0.92 (m, 6H)
I-672	EP	AB	839.5	12.19 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.05 (s a, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.52 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.67 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.18 (s a, 8H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-813	EI	DR	856.5	10.88 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.19 (a d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.37 (a d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 4.35 - 4.32 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s a, 8H), 3.16 (a dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 5H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.70 (s a, 6H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.34 (a d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H)
I-828	ES	S	839.3	12.24 - 12.15 (m, 1H), 11.12 - 11.04 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 5H), 6.64 (s a, 1H), 6.17 - 6.12 (m, 1H), 5.45 - 5.29 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (s a, 8H), 3.06 - 3.04 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 6H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (a d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)
I-846	DX	DR	792.3	12.13 (s, 1H), 10.95 - 10.86 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 5H), 3.19 - 3.00 (m, 6H), 2.75 - 2.63 (m, 8H), 2.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H)
I-849	EE	S	811.1	12.44 - 11.98 (m, 1H), 11.24 - 10.89 (m, 1H), 7.44

				(s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 6.22 - 6.09 (m, 1H), 5.79 - 5.62 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 10H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 10H), 2.44 - 2.17 (m, 5H), 2.12 - 2.04 (m, 3H)
I-850	EE	DR	811.2	12.19 (s a, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 15.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 5H), 3.16 (s, 5H), 3.05 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 5H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)
I-858	GC	S	837.1	12.26 - 11.94 (m, 1H), 11.25 - 10.91 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 5H), 3.27 (s, 4H), 3.16 - 3.04 (m, 6H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 8H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 6H)
I-948	GR	DR	891.3	12.18 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 4H), 4.29 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.17 (s, 6H), 3.10 - 3.02 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.26 (s, 1H)
I-978	GW	DR	819.4	12.15 - 12.08 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 6H), 2.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 6H)

I-684	JB	DR	840.1	12.24 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 6H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-685	KI	DR	840.4	12.29 - 12.17 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 6H)
I-726	KO	AB	926.5	12.32 - 12.19 (m, 1H), 11.12 - 11.01 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 6.27 - 6.11 (m, 2H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.30 (s a, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 6H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 6H), 1.94 - 1.86 (m, 1H)
I-757	GR	AB	891.5	12.31 (a d, J = 4.0 Hz, 1H), 11.15 - 10.97 (m, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.36 (m, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 10H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 2.77 - 2.70 (m, 7H), 2.68 - 2.65 (m,

				5H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H)
I-751	LK	LJ	911.4	12.10 (s a, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.50 (s a, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 5.75 (a dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.49 (a d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.88 (a d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 10H), 3.09 - 3.00 (m, 4H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.85 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.73 (a d, J = 2.8 Hz, 6H), 2.66 (s, 5H), 2.59 (s a, 1H), 2.24 (td, J = 4.8, 9.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H)
I-999	ON	OM	433.8[b]	12.14 - 12.10 (m, 1H), 10.87 - 10.84 (m, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 5.29 - 5.25 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 4H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.26 (s a, 4H), 3.17 - 3.03 (m, 6H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.67 (s a, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H)
I-1002	MJ	AB	910.6	12.4 – 12. (m, 1H), 11.38 - 10.75 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.8, 11.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 14.1 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 5.2, 12 Hz, 1H), 4.37 (t a, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.32 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.41 (m, 4H), 3.24 - 3.13 (m, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.69 (m, 6H), 2.67 (s, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 5H), 1.94 - 1.84 (m, 1H)
I-1003	MK	AB	910.4	12.4 - 12.0 (m, 1H), 11.05 (s a, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.43 -

				7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.32 (a d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.41 (m, 4H), 3.24 - 3.13 (m, 6H), 2.97 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.91 - 2.69 (m, 6H), 2.67 (s, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 5H), 1.93 - 1.84 (m, 1H)
I-1004	GR	NG	920.4	12.25 - 12.14 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.16 (s, 7H), 3.04 (s, 2H), 2.97 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.69 (s, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.96 (dd, *J* = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)
I-1005	GR	NJ	918.5	12.69 - 11.53 (m, 1H), 11.50 - 10.35 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 5.40 - 5.22 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 3.66 - 3.53 (m, 5H), 3.14 (s a, 6H), 3.01 - 2.84 (m, 5H), 2.70 - 2.60 (m, 8H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 1.98 (a d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 2H)
I-1006	PJ	NG	919.5	12.32 - 12.15 (m, 1H), 11.20 - 10.93 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 5.35 - 5.12 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 4H), 3.08 - 2.93 (m, 6H), 2.91 - 2.82 (m, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.32 (a d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.42 - 1.38 (m, 6H)

I-993	PV	PW	1021.6	11.95 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.90 – 6.73 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.62 – 6.55 (m, 1H), 6.51 – 6.42 (m, 2H), 6.20 – 6.07 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 5H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 2.54 (s, 8H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 3H), 1.51 (s, 4H), 1.29 – 1.20 (m, 4H), 1.20 – 1.10 (m, 2H)
I-994	PV	PY	1063.6	11.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 6.95 – 6.71 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 – 6.41 (m, 2H), 6.19 – 6.01 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 2H), 4.45 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.84 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 3.31 – 3.16 (m, 5H), 3.16 – 2.97 (m, 3H), 2.75 (td, J = 22.9, 20.4, 10.7 Hz, 3H), 2.38 – 2.31 (m, 4H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 1.58 – 1.40 (m, 5H), 1.38 – 1.26 (m, 6H), 1.30 – 1.17 (m, 6H), 1.19 – 1.04 (m, 3H)
I-995	RY	RX	1078.7	11.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.91 – 6.72 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.2 Hz, 5H), 2.58 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 2.43 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.93 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.53 (d, J = 28.5 Hz, 6H), 1.24 (s, 2H), 1.18 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 1H)
I-996[d]	PV	RJ	1290.9	8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 2H), 6.70 – 6.61 (m, 2H), 6.59 (dq, J = 9.0, 4.9, 4.3 Hz, 1H), 6.18 – 6.10 (m, 1H), 5.56 (d, J =

				26.0 Hz, 1H), 5.62 – 5.46 (m, 1H), 4.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 – 3.52 (m, 7H), 3.31 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.23 – 3.07 (m, 6H), 2.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.82 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.44 – 2.30 (m, 5H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.88 (dd, J = 16.6, 2.6 Hz, 3H), 1.67 (qd, J = 12.5, 3.7 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 2H)
I-997	PV	QZ	1325.0	12.48 (s, 1H), 11.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 8H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.92 – 6.80 (m, 3H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.50 (m, 6H), 3.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.22 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.08-3.10 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 8H), 2.35 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.86 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H)
I-998	PV	RB	1369.6	12.48 (s, 1H), 11.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 9H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.85 (c, J = 8.1, 6.9 Hz, 3H), 6.65 (s, 2H), 6.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 3.74 – 3.62 (m, 5H), 3.58 – 3.48 (m, 23H), 3.09 (c, J = 7.4 Hz, 12H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 2.30 (d, J = 28.6 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H)
I-1000	PV	RP	1148.6	12.01-11.93 (m, 1H), 8.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.51-6.40 (m, 2H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.98 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H),3.46-3.39 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 5 H), 3.26-3.16 (m, 7H), 3.13-2.97 (m, 6H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 8H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.80-1.71 (m 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.3-1.28 (m, 8H)

I-1001	PV	RO	1148.7	11.97-11.89 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 1H), 6.98-6.41 (m, 9H), 6.21-5.93 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.46-4.29 (m, 3H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.76-3.56 (m, 7H), 3.55-3.40 (m, 10H), 3.24-3.00 (m, 14H), 2.36-2.19 (m, 6H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 10H)
I-1422	**ST**	**NG**	886.3	12.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 7H), 2.91 - 2.83 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H)
I-1423	**SU**	**NG**	882.5	12.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 8H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)
I-1424[b]	**SV**	**NG**	441.4	12.15 - 12.08 (m, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 5H), 2.36 - 2.24 (m, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 5H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)
I-1425[b]	**SW**	**NG**	443.2	12.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 4.41 -

				4.27 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 6H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.38 - 2.18 (m, 5H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.81 (s, 4H), 1.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)
I-1442	**TV**	**NG**	867.4	12.20 - 12.18 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.21 - 6.15 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 7H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 5H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)

Se puede utilizar DCE como disolvente; [a] La aminación reductora se llevó a cabo en una variedad de condiciones estándar durante 2-16 h a 0-40 ºC. Otros reactivos empleados fueron: TEA o AcONa como base, $NaBH(OAc)_3$ como agente reductor, MeOH, DMSO o DCE como disolvente. También podrían añadirse a la mezcla tamices moleculares de 4Å. Elaboración también por concentración directa, dilución con agua y extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Purificación por TLC preparativa, HPLC preparativa y cromatografía flash de fase inversa en diversas condiciones de disolventes. También se podrían emplear condiciones de desprotección estándar tales como HCl/dioxano o TFA/DCM para desproteger los productos finales cuando proceda.[b] LC-MS (ESI^+) *m/z* informada como $(M/2+H)^+$. [d]cetona en lugar de aldehído utilizada para la aminación reductora.

Tabla 4: Compuestos sintetizados mediante el Método 1, la aminación reductora de las aminas y aldehídos

I-#	**LCMS (ESI+) m/z (M+H)+**	**^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ**
I-63	847.5	11.24 - 10.98 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s a, 3H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.42 (a d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 14H)
I-97	892.4	11.56 - 11.44 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.34 - 6.20 (m,

		1H), 5.39 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 6H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 6H), 2.38 - 2.32 (m, 6H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H)
I-106	884.8	11.62 - 11.36 (m, 1H), 11.23 - 10.87 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.17 (m, 1H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 2H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 10H), 3.50 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.14 - 3.07 (m, 4H), 2.97 - 2.75 (m, 6H), 2.74 - 2.59 (m, 6H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H)
I-107	971.4	11.60 - 11.42 (m, 1H), 11.38 - 10.67 (m, 1H), 8.62 - 8.17 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.49 - 4.24 (m, 2H), 4.19 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 8H), 3.49 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 8H), 3.31 (s, 6H), 3.16 - 3.06 (m, 8H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.76 - 2.55 (m, 6H), 2.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H)
I-108	971.3	11.69 - 11.38 (m, 1H), 11.37 - 10.66 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 - 7.99 (m, 1H), 7.83 - 7.56 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.41 - 6.06 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.74 - 4.53 (m, 2H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.44 (s, 6H), 3.34 - 3.33 (m, 6H), 3.12 (dd, *J* = 6.4, 13.2 Hz, 8H), 3.01 - 2.79 (m, 4H), 2.78 - 2.55 (m, 6H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H)
I-7	997.2	8.98 (s, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.53 (m, 5H), 7.45 - 7.36 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.42 - 6.32 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 4H), 4.36 (s, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 7H), 3.32 - 3.30 (m, 6H), 3.20 - 2.97 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 4H), 1.01 - 0.89 (m, 9H)
I-8	1025.4	8.97 (s, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 5H), 7.44 - 7.36 (m, 5H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.41 - 6.31 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 5H), 4.21 (dd, *J* = 5.6, 15.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 6H), 3.13 - 3.02 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.90 (ddd *J* = 4.4, 8.4, 12.8 Hz, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.44 - 1.22 (m, 5H), 0.97 - 0.90 (m, 9H)
I-12	1079.4	8.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.58 (m, 5H), 7.49 - 7.35 (m, 6H), 6.48 - 6.31 (m, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 4H), 4.48 - 4.31 (m, 5H), 4.21 (dd, *J* = 5.6, 16.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 2H), 1.07 - 0.78 (m, 9H)
I-33	832.5	10.77 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.74 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.63 (t,

		J = 6.8 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 3.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 6H), 3.15 - 3.06 (m, 6H), 3.04 - 2.92 (m, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.12 (m, 2H)
I-117	760.3	10.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.33 (a d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 3H), 4.36 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.58 (td, J = 5.6, 17.4 Hz, 2H), 3.38 (a d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 3.03 (s a, 2H), 2.74 (s a, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.32 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.68 - 1.46 (m, 2H)
I-121	808.4	10.79 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 6.27 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 4H), 3.07 - 2.96 (m, 3H), 2.90 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.65 (m, 8H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H)
I-123	958.7	11.27 - 10.85 (m, 1H), 8.31 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.20 (m, 2H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 6.38 - 6.18 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.53 (m, 8H), 3.32 (s, 6H), 3.26 (s, 6H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.34 - 2.16 (m, 4H), 2.13 - 1.71 (m, 9H), 1.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)
I-133	834.8	10.94 - 10.74 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 2H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.13 (dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (s, 4H)
I-135	832.4	11.05 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (a d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 1H), 5.29 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (a d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.83 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.61 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.16 - 3.14 (m, 1H), 3.11 (s a, 2H), 3.10 (s a, 3H), 3.03 (s a, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.81 (t a, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.68 (a dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.63 (s a, 1H), 2.54 (s a, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 4H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.76 (a d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 2H)
I-143	854.6	11.09 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.09 (s, 1H),

		7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (s a, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 4H), 3.33 (s a, 3H), 3.15 (td, J = 6.8, 17.8 Hz, 5H), 3.06 (s a, 3H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 4H), 2.55 (a d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.40 - 2.36 (m, 4H), 2.29 (s a, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H)
I-148	883.6	11.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 3.6, 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.55 (m, 2H), 6.30 (a d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (dt, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 2H), 4.39 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.59 (td, *J* = 5.6, 18.4 Hz, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 8H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 4H), 2.53 (a d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 4H), 2.25 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.81 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H)
I-152	867.5	11.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 2H), 6.12 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.41 (a d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.41 - 3.40 (m, 3H), 3.29 - 3.28 (m, 3H), 3.21 (s a, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 4H), 3.04 - 2.82 (m, 5H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H)
I-156	442.1[b]	11.52 - 11.41 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.24 (s a, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.25 (s a, 12H), 3.14 - 3.10 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.69 (s a, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (a d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H)
I-157	882.6	11.43 - 11.37 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s a, 1H), 6.60 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.63 (s a, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 11H), 3.19 (a d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (a d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.37 (t a, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 4H), 1.84 - 1.79 (m, 2H)
I-158	868.7	11.52 - 11.43 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (s a, 6H), 3.17 - 3.07 (m, 5H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.71 (a dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 7H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)
I-160	838.6	11.67 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.15 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 7.04 -

		7.00 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 1H), 6.32 (s a, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.33 (s a, 3H), 3.24 (s a, 6H), 3.11 (s, 4H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.82 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.72 (s a, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 8H), 2.34 (a dd, *J* = 2.4, 4.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H)
I-161	868.9	11.64 - 11.32 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.25 (s a, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s a, 6H), 3.16 - 3.08 (m, 7H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 7H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.01 (td, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H)
I-162	852.3	11.53 - 11.47 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 4H), 6.92 (s a, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.26 (s a, 1H), 4.64 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.38 (s a, 1H), 4.34 (s a, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.57 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.15 (s a, 1H), 3.13 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.10 (s a, 1H), 3.09 (s a, 1H), 3.02 (s a, 1H), 2.99 (s a, 2H), 2.97 - 2.96 (m, 1H), 2.95 (s a, 1H), 2.68 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.24 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (a dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.84 (a d, *J* = 1.2 Hz, 2H)
I-163	854.6	11.59 (s, 1H), 11.13 - 11.05 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (a d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.31 - 3.29 (m, 6H), 3.22 (s a, 6H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 8H), 2.36 (a dd, *J* = 8.0, 14.5 Hz, 3H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 4H)
I-164	871.6	11.08 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.74 (a dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (a d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s a, 2H), 3.24 (s a, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.03 (s a, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 3H), 2.60 (s a, 1H), 2.54 (s a, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.28 (s a, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H)
I-165	854.9	12.17 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.25 - 2.95 (m, 6H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
I-166	884.6	11.43 (s, 1H), 11.09 (a d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 4.52 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s a, 1H), 3.71 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 3.25 (s a, 4H), 3.16 - 2.95 (m, 8H), 2.70 - 2.64 (m, 7H), 2.38 (s a, 2H), 2.35 - 2.32 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.74

		(m, 4H)
I-169	854.6	11.50 (s a, 1H), 11.22 - 10.99 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.66 (s a, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 6.29 - 6.21 (m, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 8H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.23 (s a, 5H), 3.11 (a dd, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 5H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.71 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.66 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.60 (s a, 4H), 2.33 (s a, 2H), 2.26 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H)
I-173	864.3	11.77 - 11.64 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.32 (s a, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.48 (s a, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.08 (s a, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.23 (s a, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.72 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 4H), 2.60 (s a, 1H), 2.54 (s a, 4H), 2.39 - 2.30 (m, 6H), 2.27 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H)
I-174	420.9 (M+H/2)+	11.07 (a d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (a dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.50 (a d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (s a, 3H), 3.26 (a d, J = 3.2 Hz, 4H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.03 (s a, 4H), 2.93 (s a, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 3H), 2.72 (a d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.63 (s a, 4H), 2.05 - 1.74 (m, 5H), 1.51 (s a, 1H)
I-177	819.5	11.92 (s a, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s a, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s a, 4H), 3.21 - 3.01 (m, 6H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 2.65 (s a, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (a d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H)
I-179	801.5	12.19 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 7.06 - 6.90 (m, 3H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (td, J = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.30 - 2.99 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 6H), 2.42 - 2.23 (m, 5H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H)
I-180	893.5	11.70 - 11.63 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 6.32 (s a, 1H), 5.29 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 3.64 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (s a, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s a, 7H), 3.15 (s a, 2H), 3.11 (s a, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 7H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)
I-181	834.6	12.11 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 11.05 (s a, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 6.99 (s a, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.45 (s a, 1H), 6.33 (a

		d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (s a, 1H), 5.72 - 5.49 (m, 1H), 5.25 (a dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, 1H), 4.63 (s a, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.03 (m, 1H), 3.99 - 3.59 (m, 8H), 3.49 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (s a, 3H), 3.19 (s a, 5H), 3.10 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s a, 2H), 2.65 (a d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 5H), 2.08 (a d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 2H)
I-183	817.4	12.14 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 11.16 - 11.03 (m, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.11 - 6.85 (m, 7H), 6.23 - 6.07 (m, 1H), 5.46 - 5.27 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.67 (a d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 8H), 3.13 - 2.77 (m, 6H), 2.75 - 2.54 (m, 8H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.82 (a d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 6H)
I-185	887.6	11.99 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 12.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.41 - 2.26 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.63 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.08 - 0.97 (m, 6H)
I-190	872.7	12.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 5H), 6.91 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 3.13 - 2.97 (m, 7H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 4H), 2.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.71 (m, 7H), 1.61 - 1.39 (m, 1H)
I-189	872.8	12.10 - 11.98 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 3.13 - 2.99 (m, 7H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 4H), 2.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 7H), 1.60 - 1.38 (m, 1H)
I-191	896.4	12.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.62 (s a, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 6.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 5H), 3.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 2.91 (m, 9H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 5H)
I-192	861.4	(cloroformo-d) 9.42 - 9.22 (m, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.67 (s a, 2H), 6.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.20 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.80 (c, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.59 (a d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.43 (s a, 1H), 4.29 (s a, 2H), 4.25 (s a, 1H), 3.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.61 (s a, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.19 (a d, *J* = 1.2 Hz, 4H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 4H), 2.66 (a d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.36 (s a, 4H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.68 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H).
I-196	847.6	11.95 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.65 (s,

		1H), 6.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 8H), 3.18 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.39 - 2.34 (m, 4H), 2.33 (dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 6H)
I-216	838.8	11.81 - 11.50 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 4.76 - 4.55 (m, 2H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 3.75 - 3.49 (m, 5H), 3.25 (s, 6H), 3.18 - 2.99 (m, 7H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.54 (m, 9H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.00 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H)
I-217	837.4	11.77 - 11.49 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 - 4.17 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.19 - 3.09 (m, 4H), 3.01 (td, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 6H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 1H)
I-221	875.0	11.55 - 11.41 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.36 (s a, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 2.70 (dd, *J* = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 7H), 2.45 - 2.36 (m, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 5H), 2.05 - 1.88 (m, 5H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.47 (c, *J* = 11.2 Hz, 2H)
I-222	874.7	11.54 - 11.41 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.21 - 3.08 (m, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.56 (m, 6H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 5H), 2.22 (s, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 4H)
I-224	760.6	12.18 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.02 - 2.82 (m, 4H), 2.79 - 2.56 (m, 5H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 6H), 1.83 - 1.63 (m, 4H)
I-225	829.6	11.53 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.26 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.34 - 5.36 (m, 1H), 4.62 - 4.63 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H)
I-226	805.5	11.94 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 1H),

		4.38 - 4.24 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.78 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.62 - 2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H)
I-229	755.3	12.01 (s a, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 4H), 6.47 (s a, 1H), 6.12 (s a, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 6H), 3.52 (s a, 2H), 3.30 (s a, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 9H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 5H), 2.08 (a d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.99 (a d, J = 8.8 Hz, 1H)
I-230	819.7	12.00 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 7H), 6.47 (s, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.19 - 3.03 (m, 9H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 6H), 2.42 - 2.23 (m, 5H), 2.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H)
I-232	856.6	12.14 (a d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.07 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.86 (s a, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.66 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.25 (s a, 4H), 3.19 - 3.05 (m, 9H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 8H), 2.61 (s a, 1H), 2.36 (a d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H)
I-233	725.4	12.33 - 12.04 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 3H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H)
I-234	775.8	12.15 - 12.11 (m, 1H), 11.09 (s a, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (s a, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 3.62 (a dd, J = 5.6, 11.6 Hz, 3H), 3.24 (s a, 6H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 2.64 (s a, 8H), 2.59 (s a, 3H), 2.38 (a dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 3H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.08 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.02 (a d, J = 5.6 Hz, 1H)
I-235	831.5	11.90 - 11.77 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.16 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.36 (m 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 - 3.63 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.60 (s, 2H)
I-237	801.5	12.19 - 11.89 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.08 - 10.07 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.28 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 4H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.69 - 0.55 (m, 2H)
I-238	856.5	12.19 - 12.13 (m, 1H), 11.09 - 11.06 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 7.00 (s,

		3H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.62 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 6H), 3.14 - 3.06 (m, 5H), 2.94 - 2.79 (m, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.62 (s a, 7H), 2.36 (s a, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H)
I-240	856.5	12.35 - 12.00 (m, 1H), 11.34 - 10.93 (m, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (s a, 1H), 6.15 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.23 (s a, 6H), 3.15 - 3.03 (m, 6H), 2.95 - 2.75 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 9H), 2.34 (a dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 2.28 (s a, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H)
I-243	428.3[b]	12.12 (s a, 1H), 11.08 (s a, 1H), 7.83 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (s a, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (s a, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 7H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
I-247	805.4	11.94 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 6H), 2.90 (s, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (dd, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1H)
I-250	857.7	11.57 - 11.37 (m, 1H), 11.16 - 10.98 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.33 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.29 (s, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.31 (s, 5H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.54 (s, 4H)
I-252	857.9	11.53 - 11.38 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.27 - 6.16 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 3H), 2.56 (s, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 5H), 2.33 - 2.20 (m, 5H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.74 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H)
I-253	857.8	11.54 - 11.37 (m, 1H), 11.14 - 11.01 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 - 6.83 (m, 5H), 6.28 - 6.14 (m, 2H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 5H), 2.74 - 2.62 (m, 3H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 10H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H)
I-254	857.6	11.53 - 11.42 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 5H), 3.32 - 3.07 (m, 6H), 3.06 - 2.83 (m, 7H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 2.47 (d,

		J = 3.2 Hz, 4H), 2.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 5H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 4H)
I-259	873.6	12.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 - 6.83 (m, 4H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 5H), 3.24 (s, 5H), 3.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 7H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
I-260	874.5	12.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 4H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 5H), 3.24 (s, 6H), 3.15 - 3.07 (m, 6H), 2.78 (s, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 8H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)
I-261	860.5	12.16 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 11.26 - 10.98 (m, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.39 - 5.42 (m, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 4H), 3.18 - 3.04 (m, 6H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H)
I-262	809.8	12.07 - 11.80 (m, 1H), 11.26 - 11.01 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 5.40 - 5.46 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60 - 3.63 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.20 - 2.94 (m, 6H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.03 (s, 1H)
I-264	848.4	12.83 - 12.45 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.05 - 10.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.07 (m, 2H), 5.33 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.00 - 3.49 (m, 10H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.74 (s, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 1H)
I-271	821.5	11.84 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 6H), 3.19 - 3.01 (m, 7H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.54 (s, 5H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.61 - 1.42 (m, 1H)
I-277	783.7	11.94 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.15 - 6.06 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.17 (dd, J = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.23 (s, 5H), 3.18 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.39 - 2.23 (m, 5H), 2.07 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 2H)
I-282	822.6	10.89 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.09 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.20 (a d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.45

		(m, 1H), 4.36 (c, J = 6.7 Hz, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.25 (s a, 8H), 3.04 (s a, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.63 (s a, 6H), 2.55 (s a, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 1H)
I-283	858.7	11.08 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 16.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.35 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.33 (s a, 3H), 3.27 (s a, 7H), 3.03 (s a, 3H), 2.97 - 2.80 (m, 7H), 2.76 - 2.57 (m, 9H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.77 (a d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 1H)
I-286	880.8[c] $(M+23)^+$	11.09 (s a, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 7.09 (a d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.20 (td, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.38 (a dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.35 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (a d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s a, 6H), 3.18 - 3.09 (m, 3H), 3.07 (s a, 1H), 3.03 (s a, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 8H), 1.99 (a dd, J = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 1.93 (s a, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 1H)
I-287	858.8	11.09 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.4, 16.0Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.20 (td, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.35 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.19 - 3.09 (m, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 8H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.40 (m, 1H)
I-290	825.8	11.96 - 11.57 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.33 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 6.79 - 6.56 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.34 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 4H), 3.22 - 3.10 (m, 6H), 3.08 - 2.97 (m, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.36 (m, 1H)
I-294	797.6	11.74 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 6.63 - 6.54 (m, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.69 (m, 4H), 2.66 - 2.60 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 4H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.37 (m, 1H), 0.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.61 (s, 2H)
I-297	807.5	11.84 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.31 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 6H), 3.12 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 6H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.66 (s, 2H)
I-300	861.5	12.11 - 11.95 (m, 1H), 11.18 - 10.95 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.01 (s,

		1H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (s, 4H), 2.99 (s, 8H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 7H), 2.03 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 1H)
I-307	858.6	11.09 (s, 1H), 7.80 (a d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (a d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (a d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.36 (c, J = 6.7 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 3.68 (a d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.45 (s a, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 7H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 3.04 (s a, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.74 - 2.60 (m, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 3H), 1.77 (a d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.38 (m, 1H)
I-315	807.6	11.84 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 - 3.19 (m, 10H), 3.15 - 3.02 (m, 5H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.76 - 2.53 (m, 10H), 2.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.63 - 1.37 (m, 1H)
I-317	797.4	11.84 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (a d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (a d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (s a, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.1, 12.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.25 (s a, 3H), 3.20 - 3.03 (m, 6H), 2.84 - 2.77 (m, 3H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.63 (a d, J = 5.8 Hz, 6H), 2.55 (a d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 1.98 (ddd, J = 4.8, 8.0, 13.0 Hz, 4H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.43 (m, 1H), 0.81 - 0.64 (m, 4H)
I-324	843.5	11.53 - 11.44 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.26 - 6.19 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.30 - 3.07 (m, 6H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.66 (a dd, *J* = 4.0, 15.6 Hz, 2H), 2.58 (s a, 4H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 4H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.24 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 6H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)
I-330	843.4	11.55 - 11.44 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.92 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s a, 2H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 4H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.32 - 3.10 (m, 6H), 3.10 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.63 (m, 5H), 2.62 - 2.51 (m, 8H), 2.36 - 2.19 (m, 4H), 2.18 - 1.95 (m, 6H), 1.56 (s a, 4H)
I-337	859.6	12.09 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.20 - 3.03 (m, 6H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)
I-338	885.3	12.11 - 11.86 (m, 1H), 11.22 - 11.04 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 2H), 6.19 - 6.07 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.60 - 4.16 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.28 (a d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 3.17 - 3.01 (m, 6H), 2.81 - 2.57

		(m, 10H), 2.42 - 2.22 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 0.83 - 0.55 (m, 4H)
I-339	843.6	11.56 - 11.45 (m, 1H), 11.11 (s a, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (s a, 3H), 6.94 (s a, 1H), 6.26 - 6.17 (m, 2H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.70 - 3.47 (m, 10H), 3.13 - 3.07 (m, 3H), 2.99 (td, *J* = 6.8, 12.8 Hz, 4H), 2.89 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 7H), 2.35 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 1.96 (m, 6H), 1.57 (s a, 4H)
I-341	843.6	11.56 - 11.42 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 3H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.27 - 6.19 (m, 2H), 5.37 (a dd, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.55 (s a, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 6H), 3.10 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 5H), 2.77 - 2.64 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 6H), 2.44 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.32 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.24 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 5H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)
I-342	841.4	12.07 (s a, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.39 - 7.10 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 4H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 3.28 (a d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 3.20 - 3.07 (m, 6H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 7H), 2.33 (s, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H)
I-347	873.7	12.08 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 6.96 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 5.44 - 5.27 (m, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 3.14 - 2.94 (m, 6H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H)
I-349	771.8	11.84 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 3H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 6.69 - 6.53 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 4.8, 12.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 5H), 3.23 (s, 5H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 6H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.38 (m, 1H)
I-350	877.7	12.17 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.02 - 6.81 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 4H), 3.38 - 3.24 (m, 4H), 3.24 - 2.95 (m, 6H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H)
I-351	823.3	10.91 - 10.87 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 8H), 3.10 - 3.00 (m, 6H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.62 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 1H).
I-352	823.4	10.90 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz,

		1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 8H), 3.09 - 3.01 (m, 6H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.55 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.59 - 1.43 (m, 1H).
I-354	916.8	12.14 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 3.20 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.59 (m, 4H)
I-355	860.7	11.54 - 11.44 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 3.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 6H), 2.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.18 - 1.89 (m, 6H), 1.55 (s, 4H)
I-357	902.5	11.11 (s, 1H), 7.71 (a d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 5.38 (a dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (s a, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 6H), 3.52 - 3.37 (m, 3H), 3.26 (s a, 3H), 3.12 (s a, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 8H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 0.77 (s a, 3H)
I-358	884.5	11.20 - 10.99 (m, 1H), 7.73 (s a, 3H), 7.43 (s, 3H), 7.09 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (a d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 4.35 (s a, 4H), 3.61 (s, 5H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.26 (s a, 6H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.67 (s a, 8H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 0.94 - 0.69 (m, 3H)
I-360	839.4	11.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.46 - 6.49 (m, 1H), 5.37 - 5.4 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 6H), 3.07 - 2.96 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.34 (m, 1H)
I-363	899.7	12.07 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.39 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.85 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 4H), 3.19 - 2.99 (m, 6H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 0.83 - 0.65 (m, 4H)
I-364	444.3[b]	12.21 - 11.92 (m, 1H), 11.30 - 10.96 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.11

		(m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (a d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.59 - 6.44 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.4, 12.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 5H), 3.47 (s a, 2H), 3.28 (s a, 4H), 3.21 - 3.07 (m, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 8H), 2.38 (a d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.27 (a d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 0.96 - 0.71 (m, 3H)
I-365	837.7	12.13 (s a, 1H), 11.10 (s a, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s a, 1H), 6.99 (a d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.4, 12.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.53 - 3.41 (m, 3H), 3.28 (s a, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 8H), 2.38 (s a, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.59 (qd, *J* = 7.4, 14.6 Hz, 2H), 1.00 - 0.71 (m, 3H)
I-366	803.4	12.24 - 11.97 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.08 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 5H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.25 (s a, 6H), 3.17 - 3.11 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 7H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 0.94 - 0.80 (m, 3H)
I-367	869.5	12.08 (s a, 1H), 11.15 - 11.06 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 6.99 (a d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.95 (a d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (s a, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 5H), 3.47 (s a, 3H), 3.33 (s a, 6H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 7H), 2.38 (a d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.28 (s a, 1H), 2.08 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.59 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H), 1.01 - 0.71 (m, 3H)
I-368	968.4	11.11 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 6.21 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 3H), 4.28 (s a, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (s a, 2H), 3.20 (s a, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 8H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 0.96 - 0.55 (m, 3H)
I-370	874.3	11.55 - 10.62 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.31 - 6.06 (m, 2H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 5H), 3.30 - 3.26 (m, 6H), 3.26 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 8H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H)
I-373	871.3	10.85 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 4.62 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.87 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.29 - 3.18 (m, 7H), 3.14 - 2.97 (m, 6H), 2.81 (s a, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 7H), 2.35 - 2.16 (m, 3H), 2.04 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H)

I-374	805.3	10.87 - 10.81 (m, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 7H), 3.13 - 3.01 (m, 5H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.55 (m, 8H), 2.36 (s a, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.02 (qd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H)
I-375	952.5	11.2 (s a, 1H), 7.71 (a d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 3H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.80 (s a, 1H), 6.27 - 6.04 (m, 2H), 5.40 (a dd, J = 4.8, 12.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.24 (m, 4H), 3.84 - 3.69 (m, 5H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.26 (s a, 5H), 3.12 (s a, 1H), 3.04 - 2.83 (m, 6H), 2.77 - 2.59 (m, 6H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.81 - 0.53 (m, 4H)
I-376	967.5	11.25 - 10.93 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.17 - 6.87 (m, 4H), 6.82 (s a, 1H), 6.15 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (a d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 5H), 3.30 (s a, 4H), 3.16 - 3.07 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.75 (a d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.61 (s a, 2H)
I-377	966.5	11.11 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 3H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 2H), 5.39 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 5H), 3.31 - 3.27 (m, 5H), 3.13 (a d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 6H), 2.61 (s a, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 0.75 (a d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.61 (s a, 2H)
I-381	850.7	12.72 - 12.22 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.89 - 10.62 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.2, 13.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.60 (m, 1H), 6.21 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.83 - 3.59 (m, 8H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 6H), 3.13 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.79 (m, 4H), 2.76 - 2.51 (m, 4H), 2.30 - 2.02 (m, 4H), 1.99 (dd, *J* = 5.6, 10.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.31 (m, 1H)
I-384	807.4	10.85 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 8H), 3.08 - 3.00 (m, 6H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 8H), 2.23 (dq, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.93 (s a, 2H), 1.78 (a d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.58 - 1.36 (m, 1H)
I-385	807.4	10.85 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 8H), 3.08 - 3.00 (m, 6H), 2.90 - 2.77 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 8H), 2.23 (dq, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.93 (s a, 2H), 1.78 (a d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.58 - 1.36 (m, 1H)

I-386	876.4	12.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.18 - 6.12 (m, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 4H), 4.39 - 4.31 (m, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.18 - 3.00 (m, 16H), 2.36 - 2.25 (m, 4H)
I-388	771.6	12.02 - 11.85 (m, 1H), 10.98 - 10.80 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 3.17 - 3.02 (m, 4H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H)
I-389	411.8[b]	10.90 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.0, 10.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 6.2, 10.4 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 - 6.13 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.30 (s a, 1H), 4.04 (dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.66 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.28 (s a, 3H), 3.25 (a d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.04 (s a, 3H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.62 (a d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-390	822.4	10.87 (s a, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s a, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 3.24 (s a, 4H), 3.04 (s a, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.62 (s a, 4H), 2.56 (s a, 2H), 2.33 (a d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-396	860.5	11.53 - 11.41 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H), 3.18 - 3.08 (m, 3H), 3.00 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 5H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 5H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H)
I-401	806.8	10.90 - 10.80 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.21 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 9H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.89 (m, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 7H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (a d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.60 - 1.38 (m, 1H)
I-402	816.7	10.73 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.60 - 7.35 (m, 3H), 7.14 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.26 - 6.04 (m, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.27 (s a, 8H), 3.10 - 2.93 (m, 5H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 7H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (td, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H)
I-405	872.4	11.09 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 9.5 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2 12.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.35 (c, *J* = 6.8

		Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s a, 3H), 3.24 (s a, 3H), 3.03 (s a, 3H), 3.00 - 2.81 (m, 8H), 2.70 - 2.55 (m, 6H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.25 (m, 2H)
I-407	898.7	11.14 - 11.00 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.34 (m, 3H), 7.07 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 6.27 - 6.08 (m, 2H), 5.36 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 4H), 3.65 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.26 (s a, 2H), 3.22 (s a, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 5H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.54 (s a, 3H), 2.43 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s a, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 0.94 - 0.69 (m, 2H)
I-408	861.4	11.98 - 11.92 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.08 (s a, 1H), 5.37 (a dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 4H), 4.37 (s a, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.04 (s a, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (a d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.55 (s a, 4H), 2.45 - 2.42 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 3H), 1.99 (a dd, *J* = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H)
I-411	893.3	11.09 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (dd, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 9H), 3.16 - 3.09 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 - 2.80 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 8H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.63 - 1.41 (m, 1H)
I-412	795.3	11.95 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s a, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 4H), 4.38 (s a, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.04 (s a, 1H), 3.87 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.24 (s a, 6H), 3.14 - 2.99 (m, 4H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 5H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.29 (s a, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.18 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H)
I-413	819.3	10.84 - 10.74 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 6.23 - 6.14 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 8H), 3.04 (s, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H)
I-414	877.4	12.15 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 12.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 3.20 - 3.02 (m, 6H), 3.02 - 2.83 (m, 5H), 2.83 - 2.52 (m, 6H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H)
I-415	859.3	12.08 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.96

		(m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.20 - 6.06 (m, 1H), 5.37 - 5.39 (m, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 3.61 - 3.63 (m, 2H), 3.49 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.26 (s, 4H), 3.19 - 2.95 (m, 6H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-419	787.3	11.96 (s a, 1H), 10.99 - 10.87 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.25 (s a, 5H), 3.21 - 2.98 (m, 6H), 2.89 - 2.72 (m, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 7H), 2.41 - 2.22 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 1H)
I-420	902.3	11.11 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.2 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.49 (t a, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t a, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s a, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.04 (s a, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 2.72 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 8H), 2.09 - 1.86 (m, 4H), 1.77 (a dd, *J* = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 1H), 0.76 (a d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.63 (s a, 2H)
I-423	886.5	11.32 - 10.92 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.10 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.27 (s a, 7H), 3.18 - 3.10 (m, 3H), 3.10 - 2.87 (m, 7H), 2.72 - 2.63 (m, 8H), 2.08 - 1.89 (m, 4H), 1.81 - 1.58 (m, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 0.99 - 0.68 (m, 4H)
I-424	838.3	10.92 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.57 - 7.36 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.27 - 6.10 (m, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 4H), 4.19 (dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 13.6 Hz, 7H), 3.09 - 2.93 (m, 5H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 7H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 1H)
I-427	883.3	12.08 (s a, 1H), 11.23 - 10.97 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 3H), 7.08 - 6.95 (m, 5H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 11.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.48 (a d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (s a, 2H), 3.89 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.20 (s a, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 7H), 2.83 - 2.60 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 4H), 2.44 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (td, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 6H), 1.58 - 1.38 (m, 1H)
I-428	869.4	12.12 - 12.04 (m, 1H), 11.16 - 11.00 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 4H), 6.84 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 8H), 2.61 (s, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 4H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H)
I-430	900.5	11.10 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (a d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.07 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.19

		(dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (a d, *J* = 10.4 Hz, 5H), 3.09 - 2.81 (m, 10H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.56 (s a, 4H), 2.45 (s a, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 3H), 0.91 - 0.69 (m, 3H)
I-431	456.5[b]	7.70 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.4 Hz, 1H), 7.04 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 3.88 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.61 (a d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (s a, 4H), 2.99 - 2.94 (m, 3H), 2.91 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (s a, 2H), 2.43 (t a, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.41 (m, 8H)
I-432	449.5[b]	12.05 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 2.70 - 2.63 (m, 8H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.70 - 1.36 (m, 9H)
I-434	897.4	12.02 - 11.97 (m, 1H), 11.10 (s a, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (a d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.06 (a d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 5H), 6.20 (a d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.37 (a dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (a d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.75 (s a, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (a d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (s a, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 3H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s a, 4H), 2.44 (t a, J = 6.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.71 (m, 12H), 1.56 - 1.41 (m, 1H)
I-438	873.9	11.24 - 10.88 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.27 (s a, 1H), 5.35 (a dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 5H), 3.30 - 3.24 (m, 6H), 3.18 - 3.06 (m, 8H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.37 (s a, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H)
I-441	771.7	11.94 (s, 1H), 10.98 - 10.88 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 3H), 3.25 (s, 6H), 2.91 - 2.85 (m, 3H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 2.37 (s, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H)
I-443	872.2	10.85 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (s a, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (s a, 3H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 4.49 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 3.87 (a dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.27 (s a, 3H), 3.20 (s a, 3H), 3.00 (s a, 3H), 2.91 (a d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.81 (s a, 2H), 2.62 (s a, 6H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.53 -

		1.41 (m, 1H)
I-444	904.4	11.10 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 16.0 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.35 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (s a, 5H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.82 (m, 7H), 2.72 - 2.56 (m, 9H), 2.03 - 1.90 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 1H), 0.92 - 0.71 (m, 3H)
I-445	822.3	10.92 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.30 (s a, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.66 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.26 (a d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 3.08 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.63 (a d, *J* = 5.6 Hz, 5H), 2.59 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H)
I-449	450.9[b]	12.08 (s a, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (a d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.05 (a d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 3H), 6.82 (s a, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 4.47 (s a, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (s a, 7H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.96 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (s a, 3H), 2.54 (s a, 4H), 2.43 (s a, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 3H)
I-450[d]	924.8	12.23 - 11.85 (m, 1H), 11.28 - 10.92 (m, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.31 - 6.09 (m, 1H), 5.48 - 5.22 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.23 (s a, 6H), 3.19 (s a, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 4H), 2.72 (s a, 6H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.05 - 1.67 (m, 8H), 1.54 - 1.41 (m, 1H)
I-457	768.2	12.63 - 11.50 (m, 1H), 11.26 - 10.20 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 3H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.21 - 2.88 (m, 6H), 2.72 (s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 1H)
I-458	767.8	11.94 (s a, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s a, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 5H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 3.00 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.36 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)
I-459	767.4	11.94 (s a, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 3.16 - 3.01 (m, 6H), 2.95 (a d, *J* = 9.6

		Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.67 (ddd, *J* = 5.4, 12.2, 17.4 Hz, 5H), 2.53 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.36 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.02 (a dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.14 (a d, *J* = 4.4 Hz, 3H)
I-460	779.7	11.91 (s a, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 3.86 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 6.0, 11.6 Hz, 2H), 3.23 - 2.96 (m, 6H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 5H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.83 (s a, 3H)
I-462	892.4	11.11 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.84 - 2.52 (m, 9H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.35 (m, 1H)
I-466	889.2	11.16 - 11.01 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.46 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.49 (a d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (s a, 5H), 3.14 - 3.00 (m, 8H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.54 (a d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.04 - 1.74 (m, 7H), 1.62 - 1.41 (m, 1H)
I-469	441.2 [(M+H)/2]$^{+}$	11.18 - 10.99 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 3H), 6.08 - 5.97 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 5H), 3.28 (s a, 5H), 3.23 (a d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 6H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (s a, 6H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.28 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-470	922.8	11.54 - 10.81 (m, 1H), 8.21 - 7.97 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.12 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 3H), 6.04 - 5.92 (m, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.36 - 4.12 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (a d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 6H), 3.00 (s, 6H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.59 (s a, 9H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 0.65 - 0.51 (m, 1H), 0.13 - 0.02 (m, 2H), -0.21 - 0.32 (m, 2H)
I-471	838.2	10.92 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 4.29 (s a, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 8H), 3.04 (s a, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.86 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.62 (a d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 1H)
I-472	819.6	10.84 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.60 - 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.28 - 6.08 (m, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 4.02 (dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.66 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 8H), 3.07 - 2.93 (m, 5H), 2.80 - 2.71 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 6H), 2.34 (s a, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 1H)

I-473	901.4	12.14 - 12.00 (m, 1H), 11.15 - 11.01 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.29 - 6.10 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 3H), 4.36 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.89 (a d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 3H), 3.18 (s a, 4H), 3.05 - 2.84 (m, 7H), 2.73 - 2.60 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 1H)
I-474	915.1	11.96 - 11.89 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.04 (a d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.35 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (s a, 4H), 3.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 4H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.99 - 2.80 (m, 5H), 2.78 (s a, 2H), 2.61 (s a, 1H), 2.54 (a d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 2H), 1.97 - 1.72 (m, 7H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 2H), 0.61 (s a, 2H)
I-479	815.2	11.65 - 11.36 (m, 1H), 11.17 - 10.92 (m, 1H), 8.14 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 1H), 6.97 (a dd, J = 4.0, 14.0 Hz, 3H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.70 - 6.46 (m, 2H), 6.21 - 5.97 (m, 1H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 1H), 3.70 (a d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 5H), 3.28 - 3.03 (m, 11H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 8H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 2H)
I-480	832.1	12.48 - 11.70 (m, 1H), 11.32 - 10.42 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.57 (s, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.42 (m, 1H)
I-481	765.4	12.10 - 11.80 (m, 1H), 11.08 - 10.65 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 2H), 6.20 - 6.07 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 5H), 3.66 - 3.51 (m, 5H), 3.25 - 3.00 (m, 7H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.20 (m, 3H)
I-482	889.4	12.02 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 4H), 1.30 (s, 1H)
I-483	779.2	11.95 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.61 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 3H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.39 (m, 1H), 6.18 - 5.97 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 - 3.63 (m, 3H), 3.30 - 2.99 (m, 12H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 - 2.21 (m,

		3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.95 - 1.66 (m, 4H)
I-484	804.8	1.97 - 2.06 (m, 1 H), 2.17 - 2.30 (m, 2 H), 2.35 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 2.55 - 2.72 (m, 8 H), 2.77 - 2.84 (m, 2 H), 2.97 - 3.14 (m, 6 H), 3.18 - 3.26 (m, 6 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 3.87 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 4.59 - 4.66 (m, 2 H), 6.14 (s a, 1 H), 6.85 (s a, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 2 H), 7.06 (a d, *J* = 9.2 Hz, 3 H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H), 10.85 (s a, 1 H), 12.05 - 12.19 (m, 1 H)
I-489	787.3	11.94 (s a, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s a, 1H), 6.16 - 6.04 (m, 1H), 4.32 (a d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.23 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.24 (s a, 6H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.62 (a d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.56 (s a, 2H), 2.35 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 1H)
I-490	818.5	10.84 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 4.07 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 8H), 3.04 (s a, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.62 (s a, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (a dd, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H)
I-500	907.9	11.10 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.23 - 6.08 (m, 2H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 5H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.57 (m, 10H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H)
I-501	835.7	11.99 - 11.88 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.65 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.24 (s a, 6H), 3.15 - 3.03 (m, 6H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.62 (a d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H)
I-502	846.3	11.96 - 11.87 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.17 - 6.04 (m, 3H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.23 - 2.92 (m, 9H), 2.75 - 2.59 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
I-503	416.2[b]	1.8 - 1.9 (m, 1 H), 2.1 - 2.2 (m, 2 H), 2.3 - 2.3 (m, 2 H), 2.6 (a d, J=4.0 Hz, 5 H), 2.6 - 2.7 (m, 3 H), 3.0 - 3.1 (m, 6 H), 3.2 (a d, J=3.2 Hz, 6 H), 3.6 (t a, J=5.6 Hz, 2 H), 3.6 - 3.7 (m, 1 H), 3.7 - 3.7 (m, 3 H), 3.7 - 3.7 (m, 3 H), 3.7 - 3.7 (m, 1 H), 4.3 - 4.3 (m, 2 H), 4.3 - 4.4 (m, 1 H), 4.6 - 4.6 (m, 2 H), 5.7 - 5.8 (m, 1 H), 6.1 - 6.2 (m, 1 H), 6.5 - 6.5 (m, 3 H), 6.6 - 6.6 (m, 2 H), 6.6 - 6.7 (m, 1 H), 6.8 - 6.9 (m, 1 H), 7.0 - 7.0 (m, 1 H), 7.1 - 7.2 (m, 1 H), 7.6 - 7.7 (m, 1 H), 8.1 - 8.1 (m,

		1 H), 8.3 - 8.4 (m, 1 H), 10.7 - 10.8 (m, 1 H), 10.8 - 10.8 (m, 1 H), 11.9 - 12.0 (m, 1 H)
I-504	805.1	12.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 3.15 - 2.92 (m, 6H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H)
I-505	840.5	11.94 (s, 1H), 11.17 - 11.01 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.49 - 5.33 (m, 1H), 4.37 (s a, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 5H), 3.22 - 3.06 (m, 7H), 2.71 - 2.58 (m, 8H), 2.43 - 2.33 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)
I-507	442.2[b]	11.98 - 11.83 (m, 1H), 11.16 - 11.03 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 7.07 (a d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.00 - 6.92 (m, 4H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.49 (a d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 3.89 (a d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (s a, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 3.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 4H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 8H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 1H), 0.75 (t a, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.61 (s a, 2H)
I-512	782.4	10.83 (s, 1H), 8.30 - 8.12 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 6.4, 16.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.36 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.95 - 3.71 (m, 4H), 3.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 6H)
I-522	859.2	11.01 - 10.72 (m, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.58 - 7.36 (m, 3H), 7.13 - 6.93 (m, 5H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.70 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.66 (s, 2H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H)
I-527	901.5	11.10 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 - 6.12 (m, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 3.17 - 3.11 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.78 - 2.75 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 2.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H)
I-529	871.3	11.09 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.2, 16.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz,

		2H), 6.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.18 (td, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 8H), 2.59 (s, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H)
I-530	859.7	11.81 - 11.75 (m, 1H), 11.10 (s a, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (a d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 4H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 5H), 3.20 - 3.08 (m, 6H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 9H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)
I-532	985.4	11.09 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.93 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 8H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 0.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.58 (s, 2H)
I-533	888.1	10.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.8, 11.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.88 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 5H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 7H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-534	479.7[b]	11.12 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 3H), 4.27 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 5H), 3.24 - 3.07 (m, 6H), 3.07 - 2.79 (m, 7H), 2.78 - 2.56 (m, 9H), 2.41 - 2.22 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H)
I-537	739.4	12.30 - 12.07 (m, 1H), 11.07 - 10.70 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.62 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 7H), 2.41 - 2.24 (m, 4H), 2.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H)
I-539	755.5	12.16 - 11.99 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 3H), 3.20 - 2.95 (m, 10H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 5H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H)
I-560	870.8	11.97 - 11.90 (m, 1H), 10.53 - 10.47 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 3H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (s a, 6H), 3.15 - 3.02 (m, 6H), 2.89 - 2.82 (m,

		2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.63 (m, 2H), 2.57 (a d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H)
I-561	844.6	12.18 - 12.09 (m, 1H), 10.62 - 10.42 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.27 (s a, 4H), 3.22 - 3.01 (m, 7H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 6H), 2.37 (a d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H)
I-585	830.2	12.14 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.16 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.37 (s, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 2.06 (s, 1H)
I-588	804.3	12.27 - 12.12 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 11.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 4H), 3.24 - 3.05 (m, 6H), 3.05 - 2.95 (m, 3H), 2.89 (s, 4H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H)
I-616	767.8	12.08 - 12.03 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.32 (t a, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (a d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.13 (s a, 1H), 4.33 (a d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 3.16 - 2.99 (m, 6H), 2.92 (s a, 4H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 8H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.07 (a d, *J* = 7.2 Hz, 3H)
I-669	850.2	10.88 - 10.80 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 3H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.69 - 6.60 (m, 2H), 6.24 - 6.15 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 4H), 2.98 (s, 8H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 7H), 2.34 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H)
I-814	859.4	12.18 (s a, 1H), 11.10 (s a, 1H), 8.27 (a d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 4H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.34 (s a, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.14 (s a, 8H), 3.07 - 2.99 (m, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.72 (s a, 2H), 2.67 (s a, 4H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 1H)
I-820	811.3	12.20 (s a, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.49 (s a, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.27 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.16 (s a, 6H), 3.09 - 2.99 (m, 3H), 2.73 (s a, 6H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)
I-821	839.1	12.24 - 12.11 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.20 (a dd, *J* = 7.6, 15.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 4.25 (s,

		3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.27 (s a, 4H), 3.16 (s a, 6H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 8H), 2.36 (s a, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (a dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 1.07 - 0.97 (m, 6H)
I-822	823.2	12.23 - 12.17 (m, 1H), 10.90 (s a, 1H), 7.57 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.65 (s a, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.67 (a d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.17 (s a, 8H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.72 (s a, 6H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.34 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 6H)
I-832	788.4	12.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.23 - 5.99 (m, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 8H), 3.10 - 2.99 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 4H), 2.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 4H)
I-834	823.5	12.20 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 3H), 7.12 - 6.89 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 12H), 2.96 (dd, *J* = 6.4, 13.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 11H), 2.38 (s, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-845	807.3	12.11 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 6H), 3.14 (s, 8H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 9H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)
I-855	816.3	12.12 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)
I-886	859.0	12.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 5H), 3.19 - 3.02 (m, 9H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 1H), 2.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)
I-892	869.7	12.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 3H), 3.25 (s, 6H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.88 (dd, *J* = 5.2, 16.4 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 8H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 3H)

I-894	869.8	0.95 - 1.05 (m, 3 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 2.15 - 2.32 (m, 2 H) 2.57 - 2.76 (m, 9 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 3.06 - 3.16 (m, 5 H) 3.25 (s a, 5 H) 3.41 - 3.74 (m, 7 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 4.25 - 4.42 (m, 3 H) 5.37 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1 H) 6.07 - 6.23 (m, 2 H) 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H) 6.90 - 7.01 (m, 4 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.33 - 7.47 (m, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 11.09 (s a, 1 H) 12.11 (a d, *J* = 4.8 Hz, 1 H)
I-896	881.6	12.12 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (s a, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 6.87 (s a, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 2H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s a, 2H), 3.25 (s a, 5H), 3.20 - 3.00 (m, 7H), 2.89 (a dd, *J* = 5.2, 16.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 8H), 2.28 (s a, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 0.92 (s a, 4H)
I-914	855.0	12.02 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.18 - 6.05 (m, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.15 - 3.10 (m, 4H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 3H)
I-929	827.0	1.98 - 2.10 (m, 4 H) 2.22 - 2.29 (m, 1 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 2.67 (a dd, *J* = 16.0, 1.6 Hz, 7 H) 3.15 (s a, 12 H) 3.57 - 3.63 (m, 6 H) 4.33 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2 H) 5.32 - 5.42 (m, 1 H) 6.11 - 6.19 (m, 1 H) 6.50 (s a, 1 H) 6.88 - 7.00 (m, 4 H) 7.18 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.31 (a d, *J* = 14.0 Hz, 1 H) 11.10 (s a, 1 H) 12.20 (s a, 1 H)
I-964	807.6	0.98 - 1.06 (m, 6 H) 1.98 - 2.07 (m, 1 H) 2.20 - 2.33 (m, 1 H) 2.20 - 2.37 (m, 1 H) 2.54 - 2.79 (m, 8 H) 2.83 - 3.01 (m, 3 H) 3.02 - 3.23 (m, 7 H) 3.64 - 3.69 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 5 H) 4.32 - 4.40 (m, 2 H) 5.34 - 5.44 (m, 1 H) 6.12 (s a, 1 H) 6.60 (s a, 1 H) 6.86 (a d, *J* = 12 Hz, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 7.10 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H) 11.10 (s a, 1 H) 12.12 (s a, 1 H)
I-966	891.4	12.15 - 12.10 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 3H), 6.61 (s a, 1H), 6.13 (s a, 1H), 4.36 (a dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.91 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.12 (a d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 6H)
I-971	824.4	11.94 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 3H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 6H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H)
I-972	824.4	12.02 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 6H), 3.11 - 2.99 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 2.72 - 2.69 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H)

I-983	873.5	δ (ppm) = 12.14 (s a, 1H), 11.11 (s a, 1H), 7.43 (a d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.94 (a d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.89 (a d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (s a, 1H), 6.10 (s a, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.25 (s a, 4H), 3.20 - 3.00 (m, 6H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.59 (s a, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (s a, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.04 (a d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (a d, J = 6.8 Hz, 3H)
I-990	810.4	11.92 (a d, J = 5.4 Hz, 1H), 10.88 - 10.79 (m, 1H), 8.20 - 7.90 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 6.04 (s a, 1H), 4.62 (c, J = 6.4 Hz, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.86 (a dd, J = 4.4, 11.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 6H), 3.11 - 3.05 (m, 4H), 2.96 (a d, J = 3.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (a dd, J = 5.2, 12.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.33 (s a, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 6H), 1.53 (s a, 4H)
I-991	810.1	11.94 – 11.89 (m, 1H), 10.85 – 10.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 6.07 – 6.02 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 3H), 3.09 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 2.86 (s, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 4H), 2.55 (s, 4H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 2.40 – 2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 4H), 1.64 – 1.38 (m, 5H)
I-1080	781.1	11.95 - 11.89 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 6.06 (s a, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 - 2.96 (m, 9H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 8H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H)
I-1081	805.3	12.19 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.72 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 3H), 3.14 (s, 5H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.71 (d, J = 10.8 Hz, 5H), 2.66 (s, 5H), 2.37 (s, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 6H)
I-1082	805.6	12.21 (s a, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (a d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t a, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (s a, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.67 (a d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27 (a d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.14 (s a, 9H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 8H), 2.38 (a d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-1083	982.2	12.10 - 11.97 (m, 1H), 11.13 - 11.03 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 2H), 7.06 - 6.75 (m, 5H), 6.73 - 6.44 (m, 3H), 6.17 - 6.04 (m, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 5H), 3.13 (a dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 2H), 2.99 - 2.76 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 10H), 2.37 (a d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 6H)
I-1084	800.5	13.56 (a d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.28 - 7.99 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (t,

		J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 - 6.14 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.79 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 6H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 8H), 2.39 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H)
I-1085	836.4	12.17 - 12.07 (m, 1H), 10.81 - 10.76 (m, 1H), 8.17 - 8.16 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.03 - 6.86 (m, 4H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 6.03 - 5.98 (m, 1H), 4.28 (s a, 5H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.26 (a d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.17 - 3.04 (m, 6H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.63 (m, 2H), 2.59 (s a, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H)
I-1086	837.4	12.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 6.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (s, 7H), 3.16 - 3.03 (m, 6H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 7H), 2.45 - 2.24 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H)
I-1087	894.4	12.35 - 11.98 (m, 1H), 10.99 - 10.80 (m, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 8H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.82 (t a, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 1H)
I-1088	894.4	12.35 - 11.98 (m, 1H), 10.99 - 10.80 (m, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.26 - 6.17 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.26 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 8H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.82 (t a, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 5H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 1H)
I-1089	928.2	12.23 - 12.08 (m, 1H), 10.95 - 10.86 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (t a, *J* = 5.2 Hz, 3H), 4.27 - 4.24 (m, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 6H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.82 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H)
I-1090	926.5	12.32 - 12.19 (m, 1H), 11.12 - 11.01 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 2H), 6.57 - 6.43 (m, 1H), 6.27 - 6.11 (m, 2H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.30 (s a, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 6H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 6H), 1.94 - 1.86 (m, 1H)
I-1091	928.2	12.23 - 12.08 (m, 1H), 10.95 - 10.86 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (t a, *J* = 5.2 Hz, 3H), 4.27 - 4.24 (m, 3H),

		3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 4H), 3.13 - 2.97 (m, 6H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.82 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H)
I-1092	889.4	12.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.24 - 6.09 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 3.16 (s, 6H), 3.08 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.97 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.81 - 2.79 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.76 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H)
I-1093	906.5	12.37 - 12.17 (m, 1H), 10.98 - 10.73 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 5.9, 13.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 6.28 (s a, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 3H), 4.40 (s a, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.27 (s a, 6H), 3.22 - 3.15 (m, 4H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.78 (s a, 4H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 4H), 2.44 (s a, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.48 (s a, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 3H)
I-1290	841.3	11.99 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.50 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.37 - 3.35 (m, 3H), 3.27 (s, 5H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 8H), 2.43 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H)
I-1405	866.3	11.09 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.29 - 3.27 (m, 4H), 3.11 (dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 8H), 2.33 (td, J = 2.0, 4.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H)
I-1407	1052.8	12.10 - 12.00 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 3H), 3.66 - 3.58 (m, 5H), 3.26 (s, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 8H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 2.27 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H)
I-1408	967.5	12.02 - 12.01 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 5.35 - 5.35 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 8H), 3.26 (s, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 2.76 - 2.62 (m, 8H), 2.55 (s, 5H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 0.43 - 0.42 (m, 2H), 0.33 - 0.32 (m, 2H)

I-1409	964.5	12.09 - 11.97 (m, 1H), 11.17 - 11.02 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 3H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 6H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 7.6, 14.0 Hz, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 10H), 2.38 - 2.25 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 1H)
I-1410	926.3	11.99 - 11.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 9H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 7H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.63 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (s, 4H)
I-1283	886.3	12.01 - 11.88 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 5H), 3.26 (s, 4H), 3.20 - 3.02 (m, 9H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1268	909.2	11.10 (s, 1H), 8.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 2H), 6.44 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 3.75 - 3.74 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.20 - 3.03 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 7H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
I-1276	882.3	11.10 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.77 - 3.76 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 9H), 2.41 - 2.23 (m, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 1H)
I-1277	899.3	11.10 (s, 1H), 8.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.76 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 5H), 3.28 (s, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 8H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 1H)
I-1461	925.3	12.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 6H), 3.26 (s, 4H), 3.17 - 3.05 (m, 6H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 8H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

I-1377	873.2	12.05 - 11.80 (m, 1H), 11.32 - 11.08 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.15 - 6.04 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 6H), 3.12 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 8H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H)
I-1322	868.3	11.10 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 6.89 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 6.43 - 6.27 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 5H), 2.94 (s, 6H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 9H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H)
I-1266	856.2	12.17 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 - 6.89 (m, 6H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 5H), 3.24 (s, 6H), 3.17 - 2.99 (m, 8H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 8H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H)
I-1389	907.5	12.03 - 11.87 (m, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 6.15 - 6.06 (m, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 8H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 6H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 6H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H)
I-1451	917.7	12.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 4H), 7.01 - 6.78 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.27 - 6.08 (m, 2H), 5.34 - 5.12 (m, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 4H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 3.24 - 2.94 (m, 10H), 2.93 - 2.79 (m, 4H), 2.75 - 2.56 (m, 5H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.07 (m, 5H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)
I-1452	917.7	12.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 4H), 7.02 - 6.76 (m, 3H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.02 (m, 2H), 5.37 - 5.04 (m, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 4H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.24 - 2.94 (m, 10H), 2.93 - 2.78 (m, 4H), 2.74 - 2.56 (m, 5H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.08 (m, 5H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)
I-1373	906.4	12.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 4H), 6.28 - 6.23 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 6H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 6H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 1H)
I-1388	906.4	12.02 - 11.90 (m, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 6H),

		3.03 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 8H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.12 (s, 1H)
I-1374	895.6	12.21 - 11.98 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 8H), 3.11 - 2.97 (m, 6H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 1H)
I-1375	895.0	2.13 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 4H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 5H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 9H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.75 (m, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1364	858.3	12.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 5H), 3.62 (s, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 6H), 2.88 (dd, J = 5.2, 16.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 8H), 2.53 (s, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1376	922.5	12.18 - 11.89 (m, 1H), 11.21 - 10.94 (m, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.09 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 4H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 3.21 - 3.00 (m, 10H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 9H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
I-1358	886.3	12.14 - 12.02 (m, 1H), 11.16 - 11.04 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.82 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 10H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 6H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 4H)
I-1390	834.7	12.05 - 11.84 (m, 1H), 11.07 - 10.96 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.19 - 6.01 (m, 1H), 5.68 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 6H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.92 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 4H), 2.62 - 2.60 (m, 4H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 1H)
I-1356	856.6	12.08 - 12.24 (m, 1 H) 11.09 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 7.90 (a d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.80 (a d, J=7.25 Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.31 (dt, J=5.32, 2.72 Hz, 1 H) 6.87 - 7.07 (m, 3 H) 6.17 (s a, 1 H)

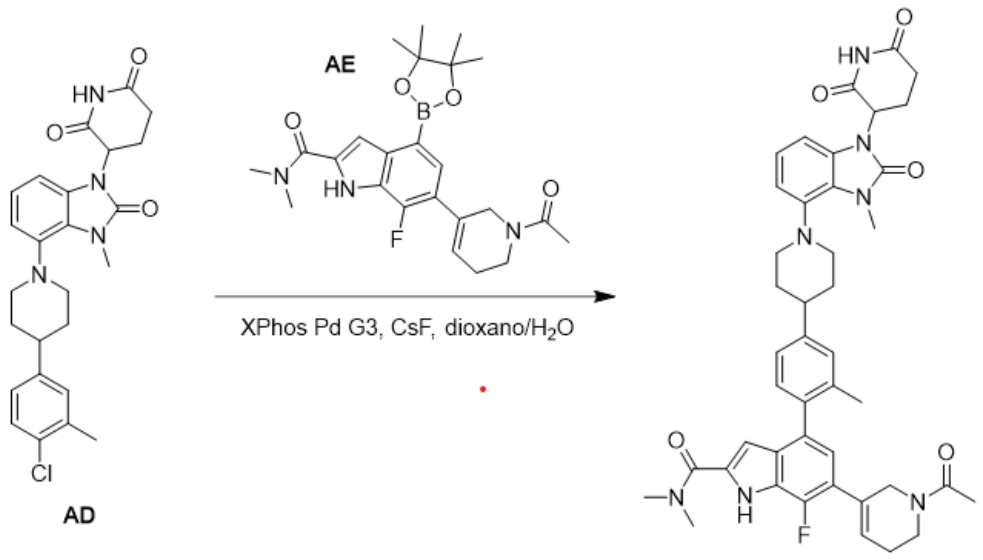
		5.38 (dd, J=12.63, 5.25 Hz, 1 H) 4.56 - 4.69 (m, 2 H) 4.31 - 4.45 (m, 2 H) 3.57 - 3.70 (m, 5 H) 3.04 - 3.25 (m, 12 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 2.65 - 2.79 (m, 4 H) 2.61 (s a, 2 H) 2.27 - 2.39 (m, 3 H) 1.97 - 2.05 (m, 1 H) 1.70 - 1.96 (m, 4 H)
I-1357	886.4	12.13 - 11.90 (m, 1H), 11.20 - 10.99 (m, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 3H), 3.21 - 2.97 (m, 12H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 5H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 4H)
I-1362	886.3	12.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 5H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 10H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.77 - 2.56 (m, 6H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H)
I-1348	860.6	12.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.13 - 5.96 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 5H), 3.14 - 3.04 (m, 7H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 15H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H)
I-1353	863.3	11.94 - 11.89 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.73 (s a, 1H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 6.05 (s a, 1H), 5.36 (a dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 6.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 6H), 3.22 (s a, 4H), 3.12 - 3.04 (m, 7H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.59 - 2.54 (m, 7H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 2.05 - 1.84 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)
I-1395	883.4	11.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.13 - 10.96 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 2H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.83 - 5.15 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.27 - 2.99 (m, 13H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 9H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H)
I-1370	896.5	12.06 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.03 - 6.76 (m, 5H), 6.46 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 6.20 - 6.08 (m, 1H), 5.44 - 5.29 (m, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.27 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 5H), 3.22 - 3.03 (m, 13H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 9H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 0.78 - 0.65 (m, 4H)
I-1355	856.3	12.27 (a d, J = 5.9 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.79 (s a, 1H), 8.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 6.94 (c, J = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.19 (s a, 1H), 5.37 (a dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 3.66 (t a, J = 5.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 9H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.18 (t a, J = 10.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 4H)

I-1365	857.2	12.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 6H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.83 (m, 5H)
I-1383	830.2	12.05 - 11.86 (m, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.16 - 6.03 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 7H), 3.12 - 3.05 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.49 - 2.24 (m, 5H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.42 (s, 3H)
I-1361	887.2	12.08 - 11.89 (m, 1H), 11.19 - 10.99 (m, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.84 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 6.15 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 9H), 3.26 - 2.97 (m, 10H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 8H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1366	894.5	12.20 - 12.08 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.05 - 10.97 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.85 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.04 (m, 10H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.58 (m, 7H), 2.35 (dd, J = 2.4, 13.9 Hz, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 2H)
I-1369	913.3	12.60 - 12.33 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 4H), 7.31 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 3H), 6.30 - 6.07 (m, 1H), 5.43 - 5.28 (m, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 6H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 10H), 2.61 - 2.57 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 1H)
I-1372	934.2	12.16 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 5.38 (dd, J= 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.61 (c, J= 6.8 Hz, 2H), 4.48 - 4.19 (m, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 5H), 3.34 - 3.32 (m, 3H), 3.21 - 2.95 (m, 10H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 12H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1359	887.8	12.23 - 12.03 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.17 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 5H), 3.20 - 3.01 (m, 12H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 2.35 - 2.14 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 5H)
I-1398	857.3	11.93 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.41 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.15 - 6.01 (m, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 4H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.69 (d, J= 4.0 Hz, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.13 - 3.04 (m, 5H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H).
I-1352	873.3	12.35 - 12.21 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.16 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 6.0

		Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 6.99 (d, J= 5.2 Hz, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.44 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.61 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J= 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (c, J= 7.2 Hz, 2H), 4.39 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 3.21 - 2.98 (m, 10H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 8H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1382	857.3	11.93 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (dd, J= 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 3H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.16 - 3.08 (m, 7H), 2.79 - 2.72 (m, 3H), 2.69 - 2.64 (m, 5H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H).

[a]La aminación reductora se llevó a cabo con técnicas estándar entre 0-40 ºC durante 1-3 horas. Podrían emplearse otras bases, como AcONa, y agentes reductores, como $NaBH(Oac)_3$. También podrían añadirse tamices moleculares de 4Å para promover la reacción cuando proceda. Los compuestos finales se purificaron mediante técnicas estándar, incluyendo HPLC preparativa y otras técnicas cromatográficas. También se podrían emplear condiciones de desprotección estándar tales como HCl/dioxano o TFA/DCM para desproteger los productos finales cuando proceda. [b]LC-MS (ESI^+) *m/z* informada como (M/2+H) +. [c]LC-MS (ESI^+) *m/z* informada como $(M+23)^+$. [d]cetona en lugar de aldehído utilizada para la aminación reductora.

Ejemplo 2 (Método 2): Síntesis de 6-(1-Acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]midazol-4-il)piperidin-4-il)-2-metilfenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-455)



[001873] Una mezcla de 3-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-

1H-benzo[d]midazol-1-il)piperidin-2,6-diona (750 mg, 1.61 mmol, intermedio AD), 6-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carboxamida (1.17 g, 2.57 mmol, Intermedio AE), Xphos Pd G3 (136 mg, 161 μmol) y CsF (732 mg, 4.82 mmol, 18.4 μl) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. Una vez completada, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (FA) - can]; gradiente: 42 % - 72 % B durante 10 min) para dar el compuesto del título (700 mg, 54 % de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI^+) *m/z* 760.5 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.–5 - 11.98 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.–7 - 7.16 (m, 3H), 7.–6 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.–0 - 6.10 (m, 1H), 5.–6 - 5.30 (m, 1H), 4.–1 - 4.27 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.–6 - 3.00 (m, 5H), 2.–4 - 2.83 (m, 3H), 2.–6 - 2.59 (m, 3H), 2.–8 - 2.24 (m, 2H), 2.–0 - 2.14 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.96 (a d, *J* = 2.8 Hz, 5H).

Tabla 5: Compuestos sintetizados mediante el Método 2, el acoplamiento cruzado de los cloruros y ácidos borónicos correspondientes.

I-#	Cloruro	Borónico Ácido	LCMS (ESI+) m/z $(M+H)^+$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ
I-146	AU	AJ	845.5	10.79 (s a, 1H), 8.–1 - 8.24 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.–9 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.–1 - 7.02 (m, 1H), 6.–7 - 6.76 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.–3 - 6.42 (m, 1H), 6.25 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.–1 - 4.26 (m, 5H), 4.16 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.–1 - 3.83 (m, 1H), 3.76 (a dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 3.65 (a d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.–2 - 3.55 (m, 2H), 3.26 (s a, 3H), 3.–8 - 3.06 (m, 7H), 3.–6 - 2.93 (m, 4H), 2.59 (a d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.52 (s a, 2H), 2.45 (s a, 2H), 2.31 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.–6 - 2.12 (m, 4H), 2.02 (td, *J* = 4.8, 8.3 Hz, 1H), 1.–6 - 1.69 (m, 3H), 1.–3 - 0.89 (m, 2H)
I-356	AX	AW	778.3	12.–4 - 11.66 (m, 1H), 11.10 (s a, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.–5 - 6.88 (m, 5H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (t a, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.87 (a d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 19.2 Hz, 6H), 3.–0 - 3.23 (m, 3H), 3.–2 - 2.97 (m, 7H), 2.–5 - 2.85 (m, 3H), 2.–1 - 2.57 (m, 4H), 2.–6 - 1.92 (m, 9H), 1.–0 - 1.73 (m, 2H), 1.–6 - 1.40 (m, 1H)
I-452	AQ	AR	820.3	12.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.–7 - 7.66 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–8 - 7.34 (m, 1H),

				7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–3 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.–4 - 6.10 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.–1 - 4.33 (m, 3H), 4.–3 - 4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.–6 - 3.06 (m, 6H), 3.–6 - 3.03 (m, 1H), 3.–3 - 2.91 (m, 3H), 2.–7 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (dd, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 2.–9 - 2.21 (m, 2H), 2.–0 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-454	AP	AE	746.3	12.–3 - 12.08 (m, 1H), 11.–5 - 10.93 (m, 1H), 7.–8 - 7.60 (m, 2H), 7.46 (a d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.–9 - 6.96 (m, 3H), 6.–2 - 6.86 (m, 2H), 6.18 (a d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.–1 - 5.31 (m, 1H), 4.35 (a d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.–3 - 3.67 (m, 3H), 3.–5 - 3.59 (m, 2H), 3.–7 - 3.22 (m, 4H), 3.–3 - 3.01 (m, 3H), 2.–4 - 2.85 (m, 3H), 2.60 (s a, 4H), 2.–0 - 2.37 (m, 1H), 2.–3 - 2.23 (m, 1H), 2.–1 - 2.06 (m, 3H), 2.02 (s a, 5H)
I-475	CO	CQ	826.0	11.–7 - 10.88 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.–0 - 7.82 (m, 2H), 7.–4 - 7.71 (m, 1H), 7.–8 - 7.54 (m, 1H), 7.–3 - 7.36 (m, 1H), 7.–7 - 7.14 (m, 1H), 7.–2 - 7.09 (m, 1H), 7.–7 - 7.01 (m, 2H), 6.–9 - 6.91 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.–8 - 5.32 (m, 1H), 4.55 (s a, 2H), 4.37 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.–1 - 3.91 (m, 2H), 3.–8 - 3.58 (m, 2H), 3.35 (s a, 3H), 3.–3 - 2.97 (m, 8H), 2.87 (a d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 2.–9 - 2.68 (m, 2H), 2.–5 - 2.59 (m, 1H), 2.–4 - 2.32 (m, 2H), 2.–3 - 1.97 (m, 1H), 1.–3 - 1.80 (m, 4H)
I-492	CO	CT	854.4	11.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.–2 - 7.79 (m, 1H), 7.–4 - 7.72 (m, 1H), 7.–6 - 7.52 (m, 1H), 7.–3 - 7.37 (m, 1H), 7.06 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.–0 - 6.96 (m, 3H), 6.91 (a d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.–1 - 6.17 (m, 1H), 5.–9 - 5.34 (m, 1H), 4.–5 - 4.49 (m, 2H), 4.–9 - 4.34 (m, 2H), 3.–0 - 3.78 (m, 3H), 3.–8 - 3.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.00 (a d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.–0 - 2.85 (m, 2H), 2.–8 - 2.73 (m, 3H), 2.–0 - 2.63 (m, 6H), 2.59 (s a, 2H), 2.–1 - 1.98 (m, 1H), 1.–2 - 1.88 (m, 2H), 1.60 (a d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 1.35 (a dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 2H)
I-510	BD	AX	786.1	11.60 (s a, 1H), 11.10 (s a, 1H), 8.11 (a d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (a d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.37 (s a, 1H), 7.27 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.–1 - 7.05 (m, 1H), 7.–4 - 6.95 (m, 3H), 6.–3 - 6.82 (m, 2H), 6.20 (s a, 1H), 6.–3 - 6.03 (m, 1H), 5.37 (a dd, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.–3 - 4.25 (m, 2H), 3.72 (a d, *J* = 14.8 Hz, 6H), 3.–7 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.09 (a d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.89 (s a,

				3H), 2.–0 - 2.60 (m, 3H), 2.–3 - 2.20 (m, 2H), 1.98 (s a, 5H)
I-535	AD	AW	762.4	12.03 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.–2 - 7.21 (m, 3H), 7.–4 - 6.96 (m, 2H), 6.–3 - 6.86 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.–4 - 4.40 (m, 1H), 3.–0 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.–5 - 3.02 (m, 6H), 2.–3 - 2.85 (m, 3H), 2.–8 - 2.57 (m, 5H), 2.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.95 (s, 5H), 1.–6 - 1.72 (m, 2H), 1.–2 - 1.42 (m, 1H)
I-541	BF	AR	819.1	12.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.–6 - 7.35 (m, 3H), 7.–9 - 6.99 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.–3 - 6.10 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.29 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.–9 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.–3 - 3.03 (m, 6H), 3.–2 - 2.92 (m, 3H), 2.–5 - 2.77 (m, 3H), 2.–6 - 2.63 (m, 2H), 2.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.–5 - 2.26 (m, 2H), 2.–7 - 2.11 (m, 1H), 1.–6 - 1.85 (m, 5H)
I-544	AL	AK	790.5	12.17 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.–3 - 8.08 (m, 1H), 7.–1 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (a d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–8 - 7.00 (m, 1H), 6.–3 - 6.86 (m, 2H), 6.53 (dd, *J* = 2.4, 14.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.–5 - 4.60 (m, 2H), 4.–0 - 4.33 (m, 2H), 4.–0 - 4.24 (m, 1H), 3.–7 - 3.59 (m, 2H), 3.25 (s a, 2H), 3.–6 - 3.06 (m, 6H), 2.–7 - 2.68 (m, 4H), 2.60 (t a, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.–7 - 2.53 (m, 1H), 2.–9 - 2.31 (m, 2H), 2.28 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.–3 - 2.07 (m, 1H), 1.–1 - 1.86 (m, 4H), 1.–5 - 1.81 (m, 1H)
I-545	BG	AK	731.1	12.–0 - 11.82 (m, 1H), 10.85 (dd, J = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 8.–5 - 8.07 (m, 1H), 7.–5 - 7.67 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.–5 - 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.–3 - 6.54 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 4.–0 - 4.31 (m, 2H), 3.–8 - 3.59 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 4.4, 11.2 Hz, 3H), 3.–4 - 3.08 (m, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.–0 - 2.71 (m, 1H), 2.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.–5 - 2.08 (m, 1H), 1.–9 - 1.87 (m, 1H)
I-550	DG	DE	881.2	12.–6 - 11.97 (m, 1H), 11.–8 - 10.99 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–3 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

				6.73 (dd, *J* = 8.0, 12.4 Hz, 2H), 6.–4 - 6.17 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.–8 - 4.42 (m, 3H), 4.–9 - 4.32 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.–3 - 3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.–0 - 3.25 (m, 4H), 3.–0 - 3.02 (m, 1H), 2.–7 - 2.87 (m, 3H), 2.–2 - 2.73 (m, 1H), 2.–2 - 2.58 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.–6 - 2.30 (m, 2H), 2.–4 - 1.98 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.–1 - 1.86 (m, 1H), 1.–1 - 1.73 (m, 1H), 1.–8 - 1.37 (m, 1H)
I-564	BJ	AE	814.2	12.–7 - 12.08 (m, 1H), 11.–1 - 10.99 (m, 1H), 7.–1 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.–4 - 6.95 (m, 2H), 6.–2 - 6.80 (m, 2H), 6.–9 - 6.28 (m, 1H), 6.–7 - 6.07 (m, 1H), 5.–1 - 5.32 (m, 1H), 4.–0 - 4.27 (m, 2H), 3.–3 - 3.66 (m, 3H), 3.–2 - 3.56 (m, 2H), 3.–6 - 2.97 (m, 6H), 2.–5 - 2.86 (m, 4H), 2.–5 - 2.69 (m, 1H), 2.–9 - 2.63 (m, 2H), 2.–2 - 2.58 (m, 1H), 2.36 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.–8 - 2.21 (m, 1H), 2.–9 - 2.04 (m, 3H), 2.01 (d, J = 8.0 Hz, 4H)
I-566	AD	BK	788.2	12.13 (s a, 1H), 11.–5 - 10.79 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.–9 - 7.20 (m, 2H), 7.–8 - 6.95 (m, 2H), 6.83 (a d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.–9 - 4.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.–9 - 3.61 (m, 2H), 3.25 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.–0 - 3.03 (m, 5H), 3.–3 - 2.83 (m, 5H), 2.–9 - 2.60 (m, 3H), 2.–0 - 2.22 (m, 2H), 2.–1 - 2.13 (m, 3H), 2.–5 - 1.91 (m, 5H), 1.–8 - 0.98 (m, 6H)
I-570	AL	AR	789.4	12.–4 - 12.14 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.–7 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.–6 - 7.38 (m, 3H), 7.–9 - 6.99 (m, 1H), 6.–4 - 6.86 (m, 2H), 6.–8 - 6.50 (m, 1H), 6.–9 - 6.42 (m, 1H), 6.–3 - 6.14 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.–1 - 4.36 (m, 3H), 4.–4 - 4.24 (m, 2H), 3.–8 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.–3 - 3.04 (m, 6H), 3.–1 - 2.97 (m, 2H), 2.–8 - 2.73 (m, 2H), 2.–1 - 2.65 (m, 2H), 2.–2 - 2.59 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.–3 - 2.07 (m, 1H), 1.–4 - 1.87 (m, 4H), 1.–6 - 1.82 (m, 1H)
I-581	BQ	AE	744.4.	12.15 (s a, 1H), 11.05 (s a, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.–0 - 7.22 (m, 3H), 7.19 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.–6 - 6.77 (m, 1H), 6.69 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (s a, 1H), 6.–4 - 6.10 (m, 1H), 5.70 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 4.–3 - 4.16 (m, 2H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.47 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.–4 - 2.98 (m, 7H), 2.86 (a dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 3H), 2.–7 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38 (s a, 2H), 2.–0 - 2.21 (m, 2H), 2.18 (a d,

				J = 6.0 Hz, 3H), 2.08 (a d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.01 (a d, *J* = 4.8 Hz, 3H)
I-582	EG	AR	903.2	12.21 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.–6 - 7.67 (m, 1H), 7.–2 - 7.54 (m, 1H), 7.–2 - 7.45 (m, 1H), 7.–5 - 7.35 (m, 2H), 7.–5 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.–1 - 6.50 (m, 2H), 6.–3 - 6.09 (m, 2H), 5.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.–1 - 4.35 (m, 3H), 4.–4 - 4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.–2 - 3.28 (m, 2H), 3.–2 - 3.00 (m, 6H), 2.–9 - 2.93 (m, 2H), 2.–8 - 2.76 (m, 4H), 2.–1 - 2.56 (m, 1H), 2.–6 - 2.26 (m, 2H), 2.–0 - 2.10 (m, 1H), 1.–8 - 1.91 (m, 3H), 1.–1 - 1.81 (m, 2H)
I-601	A	AR	833.1	12.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.–4 - 7.69 (m, 1H), 7.–5 - 7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.–5 - 7.19 (m, 2H), 6.–1 - 6.80 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.–1 - 6.37 (m, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.–2 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.–7 - 3.55 (m, 2H), 3.–0 - 3.01 (m, 6H), 3.–1 - 2.93 (m, 3H), 2.–7 - 2.77 (m, 3H), 2.–8 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.–8 - 2.22 (m, 3H), 2.–8 - 2.12 (m, 4H), 1.–6 - 1.85 (m, 5H)
I-612	S A	AE	760.5	12.–2 - 11.93 (m, 1H), 11.–7 - 10.92 (m, 1H), 7.–5 - 7.24 (m, 2H), 7.–2 - 7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.–8 - 6.88 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.–9 - 6.09 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.–9 - 4.30 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.–7 - 3.57 (m, 2H), 3.49 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.–4 - 2.97 (m, 6H), 2.–2 - 2.80 (m, 4H), 2.–6 - 2.65 (m, 5H), 2.38 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.–0 - 2.17 (m, 2H), 2.–2 - 2.00 (m, 7H)
I-613	FW	AR	775.3	12.–7 - 12.08 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.–4 - 7.69 (m, 1H), 7.–8 - 7.53 (m, 2H), 7.–4 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.–0 - 7.04 (m, 2H), 7.–2 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.86 (s a, 1H), 6.–2 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.–0 - 4.35 (m, 3H), 4.–4 - 4.28 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.–7 - 3.56 (m, 2H), 3.37 (a d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.19 (a d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 3.–4 - 3.03 (m, 3H), 3.–2 - 2.93 (m, 3H), 2.–2 - 2.61 (m, 1H), 2.–6 - 2.52 (m, 1H), 2.–5 - 2.25 (m, 2H), 2.–5 - 2.16 (m, 1H), 2.–6 - 1.98 (m, 1H)
I-614	DO	DE	895.2	12.07 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.8 Hz, 1H), 7.–2 - 7.02 (m, 4H), 7.–2 - 6.96 (m,

				2H), 6.83 (s, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.35 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.–3 - 3.72 (m, 1H), 3.–3 - 3.52 (m, 3H), 3.23 (s, 4H), 3.–9 - 3.01 (m, 1H), 2.–8 - 2.88 (m, 3H), 2.–7 - 2.75 (m, 2H), 2.–5 - 2.68 (m, 1H), 2.–7 - 2.62 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.51 (s, 4H), 2.–8 - 2.41 (m, 2H), 2.–6 - 2.29 (m, 2H), 2.–1 - 1.96 (m, 3H), 1.–5 - 1.83 (m, 2H), 1.–1 - 1.69 (m, 1H), 1.–9 - 1.36 (m, 1H)
I-615	DQ	DE	895.4	12.06 (s a, 1H), 11.–1 - 11.04 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.8 Hz, 1H), 7.06 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–1 - 6.93 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 5.32 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.47 (a d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 4.35 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.–7 - 3.90 (m, 2H), 3.–9 - 3.76 (m, 3H), 3.–4 - 3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.–0 - 2.99 (m, 1H), 2.–8 - 2.82 (m, 4H), 2.–8 - 2.69 (m, 3H), 2.–8 - 2.61 (m, 2H), 2.–4 - 2.27 (m, 2H), 2.–3 - 1.96 (m, 1H), 1.–4 - 1.86 (m, 2H), 1.–3 - 1.72 (m, 3H), 1.–1 - 1.63 (m, 1H), 1.–4 - 1.38 (m, 1H), 1.–2 - 1.20 (m, 3H)
I-626[c]	DT	AR	875.5	12.–8 - 11.86 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.–7 - 7.66 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–7 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.–3 - 6.79 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.–8 - 6.01 (m, 2H), 4.–3 - 4.65 (m, 1H), 4.–1 - 4.28 (m, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.–4 - 3.04 (m, 6H), 2.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.–4 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (s, 5H)
I-628	BT	AR	774.2	12.–2 - 12.00 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.–8 - 7.67 (m, 1H), 7.–6 - 7.57 (m, 2H), 7.–7 - 7.36 (m, 3H), 7.–2 - 6.94 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.–8 - 6.09 (m, 2H), 4.–5 - 4.34 (m, 3H), 4.–3 - 4.25 (m, 1H), 3.–7 - 3.76 (m, 1H), 3.–1 - 3.57 (m, 2H), 3.–4 - 3.45 (m, 2H), 3.–2 - 3.03 (m, 6H), 3.–1 - 2.95 (m, 2H), 2.–7 - 2.78 (m, 2H), 2.–3 - 2.60 (m, 2H), 2.–8 - 2.30 (m, 2H), 2.–0 - 2.20 (m, 2H), 2.–6 - 1.98 (m, 1H), 1.–7 - 1.85 (m, 4H)
I-630	BV	AW	796.3	11.–9 - 11.94 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.–3 - 7.00 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.–0 - 5.34 (m, 1H), 4.–1 - 4.44 (m, 1H), 3.–8 - 3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.–7 -

				3.03 (m, 2H), 3.–2 - 2.98 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.–1 - 2.86 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.–5 - 2.57 (m, 2H), 2.–1 - 2.36 (m, 1H), 2.–3 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.–6 - 1.74 (m, 2H), 1.–1 - 1.43 (m, 1H)
I-631	BX	AE	778.1	12.20 (s, 1H), 11.–4 - 11.02 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.–6 - 6.97 (m, 2H), 6.–6 - 6.84 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.–0 - 6.13 (m, 1H), 5.–4 - 5.31 (m, 1H), 4.–9 - 4.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.–6 - 3.58 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.–9 - 3.00 (m, 6H), 2.–5 - 2.86 (m, 3H), 2.–6 - 2.62 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.–8 - 2.12 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.–7 - 1.97 (m, 3H), 1.–7 - 1.90 (m, 2H)
I-632	Z	AH	744.3	12.14 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.–5 - 7.22 (m, 3H), 7.–2 - 7.02 (m, 2H), 6.–3 - 6.79 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.–0 - 6.11 (m, 1H), 4.–7 - 4.30 (m, 6H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.–1 - 2.96 (m, 6H), 2.88 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.–8 - 2.61 (m, 2H), 2.–2 - 2.21 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 4H)
I-633	AX	BY	793.4	11.10 (s, 1H), 7.–1 - 7.22 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 3H), 6.–2 - 6.19 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.74 (d, J = 19.6 Hz, 6H), 3.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.–2 - 2.99 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.63 (d, J = 18.4 Hz, 4H), 2.–0 - 2.26 (m, 2H), 2.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.00 (s, 5H)
I-638	BF	DY	836.1	10.85 (s, 1H), 7.–5 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.–0 - 7.41 (m, 3H), 7.–0 - 7.35 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.2, 15.2 Hz, 4H), 4.–0 - 4.23 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.–8 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.–0 - 3.28 (m, 1H), 3.–6 - 3.02 (m, 6H), 3.–2 - 2.93 (m, 3H), 2.–6 - 2.77 (m, 3H), 2.–3 - 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.–8 - 2.10 (m, 1H), 1.91 (s, 5H)
I-639	EA	AE	843.2	12.–6 - 11.92 (m, 1H), 11.–4 - 10.77 (m, 1H), 7.–4 - 7.25 (m, 3H), 7.–2 - 6.93 (m, 3H), 6.–6 - 6.76 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.–5 - 6.08 (m, 1H), 5.–5 - 5.30 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.–1 - 3.55 (m, 2H), 3.–1 - 3.07 (m, 6H), 3.–6 - 3.00 (m, 2H), 3.–0 - 2.82 (m, 2H), 2.–9 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 2.–6 - 2.58 (m, 3H), 2.–1 - 2.31

				(m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.–0 - 2.05 (m, 3H), 2.–4 - 1.98 (m, 1H)
I-650	EJ	AR	819.3	12.–0 - 12.04 (m, 1H), 10.–5 - 10.76 (m, 1H), 7.–4 - 7.69 (m, 1H), 7.53 (a d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.–5 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (a d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (a dd, J = 5.7, 17.7 Hz, 1H), 6.–9 - 6.84 (m, 1H), 6.75 (a d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.51 (a d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.–3 - 6.11 (m, 2H), 5.29 (a d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.–9 - 4.34 (m, 3H), 4.–4 - 4.26 (m, 2H), 3.89 (a d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.–9 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (s a, 1H), 3.–1 - 3.04 (m, 6H), 2.97 (a d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.–8 - 2.77 (m, 4H), 2.–9 - 2.65 (m, 1H), 2.33 (s a, 2H), 2.27 (a dd, J = 1.1, 2.8 Hz, 1H), 2.–7 - 2.10 (m, 1H), 1.–8 - 1.87 (m, 2H), 1.82 (s a, 2H)
I-668	Z	EM	760.3	12.02 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.–4 - 7.25 (m, 2H), 7.–4 - 6.99 (m, 4H), 6.–7 - 6.87 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.–8 - 6.06 (m, 1H), 4.–9 - 4.28 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.–5 - 3.57 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.–6 - 2.96 (m, 6H), 2.–3 - 2.77 (m, 3H), 2.–2 - 2.60 (m, 2H), 2.–9 - 2.24 (m, 3H), 2.18 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 2.–1 - 1.99 (m, 7H)
I-807	AD	BD	770.1	11.71 (s, 1H), 11.29 - 10.93 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.18 - 6.08 (m, 2H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.63 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 3H), 1.96 (s, 3H)
I-819	EQ	AR	810.2	12.26 - 12.12 (m, 1H), 11.13 - 10.92 (m, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 2H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 4H), 2.40 - 2.17 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H)
I-825	EC	AR	819.6	12.10 - 11.90 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.84 - 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 3H), 6.59 - 6.43 (m, 3H), 6.25 - 6.08 (m, 2H), 5.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 5H), 3.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.68 -

				3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 7H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 5H), 2.42 - 2.21 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 5H)
I-826	AX	BK	804.3	12.09 (s a, 1H), 11.15 (a d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.56 (s a, 1H), 6.18 (s a, 1H), 5.43 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.33 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 3H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.67 (s a, 1H), 2.44 (s a, 1H), 2.32 (s a, 1H), 2.05 (s a, 4H), 1.12 - 1.06 (m, 6H)
I-731	EU	AR	838.2	12.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.29 (m, 2H), 7.02 - 6.87 (m, 3H), 6.71 - 6.55 (m, 3H), 6.26 - 6.03 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-835	GB	AR	858.3	12.13 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.81 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 4H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.26 - 6.05 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.21 - 3.03 (m, 6H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 4H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H)
I-676[c]	EX	AR	856.3	12.20 (s a, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s a, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (s a, 4H), 3.21 - 3.02 (m, 10H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (a dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-859	Z	EY	724.1	11.95 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.56 - 6.41 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.22 - 2.93 (m, 6H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.03 (d,

				J = 4.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 4H)
I-875	FA	BK	858.2	12.16 - 12.07 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 5H), 3.23 (s, 6H), 3.20 - 3.16 (m, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)
I-876	FC	BK	855.1	12.27 - 12.08 (m, 1H), 11.18 - 11.01 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 4H), 6.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (s, 8H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 3H), 2.81 - 2.53 (m, 9H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)
I-894	GG	GE	804.5	12.24 - 12.12 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 3H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.21 - 3.00 (m, 6H), 2.83 - 2.63 (m, 5H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 5H), 1.08 - 1.00 (m, 3H)
I-895	GH	GE	804.2	12.26 - 12.12 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.20 - 2.97 (m, 6H), 2.86 - 2.64 (m, 5H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 5H), 1.10 - 1.00 (m, 3H)
I-802	GJ	AR	903.3	12.25 - 11.99 (m, 1H), 10.96 - 10.76 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.66 - 6.48 (m, 2H), 6.26 - 6.04 (m, 2H), 5.16 - 4.93 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 8H), 3.17 - 3.03 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 6H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.17 - 2.10 (m,

				1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.11 - 0.95 (m, 1H)
I-904	FE	AR	872.0	1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.08 - 2.17 (m, 1 H), 2.24 - 2.42 (m, 3 H), 2.80 (ddd, *J* = 17.6, 12.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.93 - 3.01 (m, 3 H), 3.01 - 3.19 (m, 6 H), 3.24 (s a, 4 H), 3.33 (s a, 5 H), 3.83 (s, 3 H), 4.21 - 4.45 (m, 6 H), 6.08 - 6.25 (m, 2 H), 6.51 (s a, 1 H), 6.64 (a d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 6.84 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.90 - 7.01 (m, 1 H), 7.25 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 12.15 - 12.24 (m, 1 H)
I-906	FH	AR	838.2	12.44 - 11.98 (m, 1H), 10.86 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.15 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 3H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.24 (a d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 3.12 (s a, 6H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H) (m, 5H), 2.00 - 1.90 (m, 1H)
I-677	FK	AR	856.3	12.27 - 12.19 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s a, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 5.14 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.28 (s a, 6H), 3.12 (s a, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.56 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s a, 2H), 2.27 (a dd, *J* = 2.4, 4.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H)
I-800	FL	AR	788.4	12.19 - 12.01 (m, 1H), 10.86 - 10.79 (m, 1H), 7.76 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.41 - 6.34 (m, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.23 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.13 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 4H)
I-801	FO	AR	792.3	12.24 - 12.16 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.03

				(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.7 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 6H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.79 (c, *J* = 10.8 Hz, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 5H)
I-927	AD	FS	854.4	12.15 (s a, 1H), 11.29 - 10.86 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.19 (m, 4H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.77 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 2H), 5.38 (a dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.18 (m, 3H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 3H), 3.26 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.22 - 2.99 (m, 6H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.77 - 2.59 (m, 3H), 2.31 - 2.13 (m, 5H), 2.04 - 1.90 (m, 5H), 1.08 - 0.96 (m, 3H)
I-928	FR	FV	803.0	12.43 - 11.85 (m, 1H), 10.98 - 10.56 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.51 - 7.32 (m, 3H), 7.06 - 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.30 - 6.06 (m, 2H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 3.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 5H), 1.06 - 0.95 (m, 3H)
I-939	GM	AR	872.4	12.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 13.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.12 (s, 6H), 2.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H)
I-940	GO	AR	808.3	12.27 - 12.13 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 2.0, 15.2 Hz, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 2H), 5.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 6H), 3.22 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.10 (td, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H),

				1.86 (dq, *J* = 4.8, 12.4 Hz, 1H)
I-941	GQ	AR	826.3	12.24 - 12.14 (m, 1H), 10.79 (s a, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (s a, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (s a, 1H), 5.86 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (a d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.25 (s a, 6H), 3.17 (a d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.05 (s a, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.74 (dt, *J* = 6.0, 11.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (a d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)
I-798	EX	AK	857.2	12.24 - 12.16 (m, 1H), 10.85 (s a, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 5.14 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.37 (s a, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.26 (s a, 6H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 3.10 (s a, 6H), 3.07 (s a, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.56 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H)
I-984	GU	AR	860.4	12.12 - 11.97 (m, 1H), 10.89 - 10.77 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.97 (c, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 5.2, 13.2, 17.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 4H)
I-981	HI	AR	859.3	12.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 12.4 Hz, 3H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 6H), 2.97 (c, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 0.75 - 0.69 (m, 4H)

I-977	GX	GE	816.5	12.20 -12.07 (m, 1 H), 10.79 (s, 1H), 8.20 -8.08 (m, 1 H), 7.75 – 7.65 (m, 1 H), 7.60 – 7.50 (m, 2 H), 7.46 – 7.34 (m, 2 H), 7.13 – 6.96 (m, 2 H), 6.9 – 6.82 (m, 1 H), 6.56 – 6.48 (m, 1 H), 6.45 – 6.33 (m, 1 H), 6.15 (s, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1 H), 4.70 – 4.53 (m, 2 H), 4.45 – 4.33 (m, 2 H), 4.30 – 4.18 (m, 1 H), 3.70 -3.55 (m, 2 H), 3.33 – 3.21 (m, 3 H), 3.17 – 3.06 (m, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.82-2.3 (m, 4 H), 2.57 -2.51 (m, 1 H), 2.36 - 2.28 (m, 2 H), 2.14 – 2.07 (m, 1 H), 1.90 – 1.86 (m, 3 H), 1.82 – 1.79 (m, 1 H), 1.77 – 1.71 (m, 2 H), 1.62 – 1.4 (m, 2 H)
I-968	HJ	AH	824.5	12.36 – 11.90 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 1H), 6.39 (s a, 1H), 6.26 – 6.10 (m, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 4H), 4.33 (s, 3H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 3H), 3.24 – 3.01 (m, 6H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.44 – 2.21 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s a, 4H)
I-758	ID	AR	845.3	12.27 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.23 – 2.93 (m, 12H), 2.81 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0, 1H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.93 (dq, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-759	IE	AR	774.3	12.21 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 6.24 – 6.12 (m, 2H), 4.45 – 4.27 (m, 4H), 3.96 – 3.81 (m, 3H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.25 – 2.93 (m, 8H), 2.87 – 2.69 (m, 4H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.16 (dq, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H)
I-760	EX	IF	786.9	13.81 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (td, J = 5.6, 20.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 3H),

				2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H)
I-761	II	AK	838.4	12.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.82 (m, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 3H), 3.40 – 3.38 (m, 6H), 3.21 (s, 1H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 2H)
I-681	KH	AR	869.3	12.31 – 11.88 (m, 1H), 11.12 – 10.64 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 6.95 – 6.80 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.42 – 6.37 (m, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.17 – 3.02 (m, 6H), 3.00 – 2.96 (m, 3H), 2.92 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 2H)
I-682	IU	AR	836.4	12.32 – 12.04 (m, 1H), 11.00 – 10.71 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 4.44 – 4.22 (m, 6H), 3.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 3.08 – 3.02 (m, 3H), 3.01 – 2.93 (m, 4H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H)
I-686[c,d]	JD	BK	853.3	12.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 7.09 – 6.92 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 – 6.11 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 – 3.32 (m, 6H), 3.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 4H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.05 (dd, *J* = 4.8, 6.0 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

I-687	JE	JF	791.3	12.27 – 12.12 (m, 1H), 10.96 – 10.84 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 6.23 – 6.13 (m, 2H), 4.40 – 4.36 (m, 3H), 4.31 (s a, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.94 (a d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 6H), 3.00 – 2.76 (m, 7H), 2.28 (s a, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.92 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H)
I-689	JI	JK	817.4	12.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 3H), 6.90 – 6.76 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.19 – 6.08 (m, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.21 – 2.91 (m, 8H), 2.71 – 2.57 (m, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 – 1.30 (m, 3H)
I-693	JP	AR	896.3	12.26 – 12.13 (m, 1H), 10.87 – 10.80 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 6.56 – 6.49 (m, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 3H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 3H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 3H), 3.65 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 6H), 3.04 – 2.93 (m, 4H), 2.78 (a d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.55 (m, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 3H), 2.13 (s a, 1H), 1.95 – 1.90 (m, 4H)
I-694	JS	AR	910.3	12.25 – 12.03 (m, 1H), 10.92 – 10.77 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 3.6, 7.2, 14.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.69 – 6.62 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 1H), 6.13 (s a, 1H), 5.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (a d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 6H), 3.01 – 2.94 (m, 5H), 2.90 (a d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.56 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.89 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (s a, 4H)
I-695	JV	AR	924.4	12.27 – 12.05 (m, 1H), 10.95 – 10.72 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.47 – 7.23 (m, 2H), 7.08 – 6.90 (m, 2H), 6.73 – 6.59 (m, 2H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 6.22

				– 6.11 (m, 2H), 5.21 – 4.98 (m, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 3H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 8H), 3.01 – 2.94 (m, 3H), 2.91 (s a, 3H), 2.85 (s a, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 8H)
I-696	JY	AR	939.5	12.28 – 12.11 (m, 1H), 10.93 – 10.78 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 2H), 5.11 – 5.06 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 6H), 3.09 – 2.93 (m, 5H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)
I-678	IL	AK	819.6	12.62 – 11.71 (m, 1H), 11.34 – 10.44 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.23 – 3.06 (m, 8H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 6H)
I-679	IM	AK	819.0	12.25 – 12.09 (m, 1H), 10.97 – 10.72 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.80 – 6.75 (m, 1H), 6.53 – 6.46 (m, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 4.40 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 7H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.42 – 2.24 (m, 3H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H)
I-680	IQ	AR	869.4	13.13 – 11.41 (m, 1H), 11.37 – 9.90 (m, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.95 – 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 6.24 – 6.10 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 5H), 3.88 – 3.79 (m, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.22 – 3.02 (m, 6H), 3.02 – 2.96 (m, 3H), 2.96 –

				2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H)
I-691	FO	IF	723.3	13.97 – 13.64 (m, 1H), 10.91 – 10.71 (m, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.16 – 7.03 (m, 3H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.65 – 4.59 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 10.4 Hz, 3H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.11 – 1.76 (m, 6H)
I-692	JM	AR	858.4	12.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.34 – 6.28 (m, 1H), 6.25 – 6.20 (m, 1H), 6.18 – 6.12 (m, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.23 – 3.02 (m, 6H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.92 (s, 4H)
I-697	KB	AR	921.7	12.17 – 12.05 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 6.97 – 6.83 (m, 3H), 6.63 – 6.58 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.16 (m, 1H), 6.15 – 6.08 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.21 – 2.87 (m, 14H), 2.85 – 2.74 (m, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 3H), 1.62 – 1.46 (m, 2H)
I-698	BT	KD	776.4	12.09 (s, 1H), 10.92 – 10.75 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.20 – 3.01 (m, 6H), 2.93 (td, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 3H), 2.86 – 2.72 (m, 4H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.22 (c, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 6H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.61 – 1.35 (m, 1H)

I-701[c,d]	GJ	KD	905.4	12.12 – 11.98 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.64 – 6.52 (m, 2H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.95 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s a, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 3H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.25 (s a, 3H), 3.23 – 3.01 (m, 10H), 2.99 – 2.87 (m, 3H), 2.86 – 2.60 (m, 5H), 2.57 (s a, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 5H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 1H)
I-724[c]	EX	KC	858.2	12.10 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.8, 10.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 3.6, 6.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (c, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 5H), 3.10 (s, 6H), 3.07 – 3.00 (m, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 3H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 1H)
I-688	JI	JH	833.4	12.10 – 11.94 (m, 1H), 10.94 – 10.70 (m, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 1H), 7.25 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 – 6.83 (m, 6H), 6.56 – 6.39 (m, 1H), 6.23 – 6.06 (m, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 2.92 (m, 9H), 2.79 – 2.54 (m, 6H), 2.35 (s a, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.35 (m, 3H)
I-702[c]	EX	KD	858.5	12.19 – 12.06 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 2H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 1.6, 11.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 3H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 5H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 3.10 (s, 5H), 3.06 – 2.99 (m, 3H), 2.98 – 2.88 (m, 3H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 1H)

I-683	IX	AR	851.3	12.18 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.44 (s a, 1H), 6.23 – 6.17 (m, 1H), 6.15 (a d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.31 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 3H), 4.32 (a d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.52 (a d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.18 – 2.95 (m, 8H), 2.89 – 2.77 (m, 4H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.26 (s a, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 2H)
I-690[c]	FC	IF	822.8	13.97 – 13.62 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 – 6.95 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 3H), 3.17 (s, 4H), 3.10 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.69 – 2.58 (m, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H)
I-699[c,d]	FU	KF	792.3	12.19 – 11.99 (m, 1H), 10.90 – 10.66 (m, 1H), 8.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.57 – 6.50 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.85 – 5.79 (m, 1H), 4.62 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.21 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.15 – 2.99 (m, 8H), 2.78 – 2.68 (m, 4H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.86 (s, 7H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 1H)
I-700[c]	FK	KD	858.3	12.13 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.71 (*J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31 – 3.21 (m, 6H), 3.12 (s, 6H), 3.05 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 1H)

I-725[c,e]	KK	KD	892.3	12.15 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 – 6.16 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 12H), 2.97 – 2.77 (m, 7H), 2.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 1.96 – 1.72 (m, 7H), 1.57 – 1.38 (m, 1H)
I-727	KP	AR	876.4	12.23 – 12.07 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.07 – 6.84 (m, 6H), 6.61 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 6.15 – 6.09 (m, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 4H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.42 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.25 (s a, 4H), 3.20 – 3.03 (m, 5H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.72 – 2.61 (m, 7H), 2.47 – 2.14 (m, 5H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.91 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 2H)
I-728	JE	KR	812.0	12.42 – 12.10 (m, 1H), 10.97 – 10.71 (m, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 6.24 – 6.11 (m, 2H), 4.37 (a d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.44 (m, 6H), 3.26 – 2.89 (m, 10H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 4H), 2.07 – 1.94 (m, 1H)
I-729[c,d]	KS	AK	811.3	12.34 – 12.19 (m, 1H), 10.89 – 10.82 (m, 1H), 8.51 – 8.42 (m, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 1H), 7.69 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.31 (s a, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 7.02 – 6.98 (m, 1H), 6.71 – 6.62 (m, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 4H), 3.22 – 3.14 (m, 3H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 3.07 – 2.98 (m, 3H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.35 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 4H)
I-730	KV	AR	894.4	1.60 – 1.68 (m, 2 H) 1.85 – 1.95 (m, 2 H) 1.88 – 1.93 (m, 1 H) 1.95 – 2.05 (m, 1 H) 2.12 – 2.36 (m, 4 H) 2.60 – 2.74 (m, 7 H) 2.94 – 3.01 (m, 3 H) 3.07 – 3.17 (m, 9 H) 3.38 – 3.46 (m, 2 H) 3.55 – 3.67 (m, 2 H) 3.74 – 3.84 (m, 1 H) 4.22 – 4.45 (m, 4 H) 6.08 – 6.30 (m, 2 H) 6.63 (s a, 1 H) 6.88 – 7.04 (m, 5 H)

				7.28 – 7.44 (m, 2 H) 7.69 – 7.79 (m, 1 H) 10.72 – 10.85 (m, 1 H) 12.14 – 12.30 (m, 1 H)
I-732	KZ	KD	857.4	12.10 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 2.8, 7.2, 12.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 3H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.12 – 3.12 (m, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 6H), 2.97 – 2.72 (m, 8H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.79 (s, 8H), 1.58 – 1.38 (m, 1H)
I-733[c,d]	LA	AR	894.5	12.34 – 12.12 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.81 – 7.61 (m, 1H), 7.47 – 7.25 (m, 2H), 7.07 – 6.91 (m, 5H), 6.66 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.28 – 6.05 (m, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 3.42 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.23 – 3.03 (m, 10H), 3.02 – 2.93 (m, 3H), 2.77 – 2.63 (m, 7H), 2.36 – 2.15 (m, 4H), 2.05 – 1.87 (m, 3H), 1.69 – 1.56 (m, 2H)
I-734	LC	AR	894.5	12.23 – 12.16 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.21 – 6.10 (m, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 4H), 3.80 (*J* = 4.8, 12.1 Hz, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 4H), 3.23 – 3.04 (m, 6H), 3.02 (s, 6H), 2.81 – 2.63 (m, 8H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 2H)
I-774	IL	AR	818.3	12.27 – 12.08 (m, 1H), 10.95 – 10.73 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 2H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 4.37 (t a, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.32 – 4.26 (m, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 3H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 6H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 5H), 1.78 – 1.72 (m, 2H)
I-707	IM	AR	818.4	12.25 – 12.10 (m, 1H), 10.94 – 10.77 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz,

				1H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 6.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.13 (m, 2H), 5.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.02 (m, 6H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 3H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 4H)
I-708	IV	AR	836.4	12.19 (s a, 1H), 10.87 (s a, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 1H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 6.56 – 6.47 (m, 1H), 6.25 – 6.11 (m, 2H), 5.42 – 5.14 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 5H), 3.85 – 3.80 (m, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.19 – 2.94 (m, 8H), 2.87 – 2.73 (m, 3H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 3H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 4H)
I-720	BT	KC	776.4	12.14 – 12.02 (m, 1H), 10.89 – 10.72 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.35 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.77 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 6H), 3.00 – 2.88 (m, 3H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 6H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 1H)
I-723[c,d]	GJ	KC	905.4	12.12 – 11.98 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.64 – 6.52 (m, 2H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.95 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s a, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 3H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.25 (s a, 3H), 3.23 – 3.01 (m, 10H), 2.99 – 2.87 (m, 3H), 2.86 – 2.60 (m, 5H), 2.57 (s a, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 5H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.54 – 1.39 (m, 1H)
I-721[c,d]	FU	KE	792.3	12.20 – 11.97 (m, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 1H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 6.48 – 6.42 (m, 1H), 5.86 – 5.79 (m, 1H), 4.62 (c, J

				= 6.8 Hz, 2H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 4H), 3.13 – 2.96 (m, 8H), 2.78 – 2.68 (m, 4H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 7H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.58 – 1.43 (m, 1H)
I-722[c]	FK	KC	858.2	
I-738	LD	AR	824.3	12.35 – 11.87 (m, 1H), 11.29 – 10.68 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.24 – 6.11 (m, 2H), 5.75 – 5.65 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 3.28 – 3.01 (m, 6H), 3.01 – 2.90 (m, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 4H), 2.73 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.24 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 4H)
I-739	KZ	AR	855.4	12.34 – 12.03 (m, 1H), 11.00 – 10.64 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 – 6.59 (m, 1H), 6.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.24 – 6.10 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 3H), 3.20 – 3.03 (m, 5H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 4H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.84 – 1.77 (m, 2H)
I-758	ID	AR	845.3	12.27 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.11 – 6.99 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.23 – 2.93 (m, 12H), 2.81 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0, 1H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 1.93 (dq, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-759	IE	AR	774.3	12.21 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 6.24 – 6.12 (m, 2H), 4.45 – 4.27 (m, 4H), 3.96 – 3.81 (m, 3H), 3.69 – 3.52 (m, 2H), 3.25 – 2.93 (m, 8H), 2.87 – 2.69 (m, 4H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.16 (dq, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.87 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 2H)

I-760[c]	EX	IF	786.9	13.81 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (td, J = 5.6, 20.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H)
I-761[c,d]	II	AK	838.4	12.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.02 – 4.82 (m, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 3H), 3.40 – 3.38 (m, 6H), 3.21 (s, 1H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 2H)
I-746	JE	LN	810.2	12.30 – 12.24 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 3H), 4.31 (s a, 1H), 3.83 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.65 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 3H), 3.11 – 3.04 (m, 3H), 3.02 – 2.94 (m, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.66 (a d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.27 (a d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.22 (a dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 6H)
I-747	JE	ME	825.4	12.39 – 12.10 (m, 1H), 11.03 – 10.71 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 6.85 – 6.51 (m, 3H), 6.39 – 6.22 (m, 2H), 6.18 – 6.08 (m, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 5H), 3.78 – 3.66 (m, 4H), 3.32 – 3.15 (m, 6H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 5H)
I-740	JE	LE	792.4	12.30 – 12.20 (m, 1H), 10.88 – 10.80 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 7.15 – 7.04 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 6.24 – 6.15 (m, 2H), 4.43 – 4.31 (m, 4H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.29 – 3.05 (m, 6H), 3.03 (s a, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 2H),

				2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.34 (s a, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.93 (s a, 4H)
I-748	LR	JF	794.3	12.14 – 11.98 (m, 1H), 10.91 – 10.84 (m, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 2H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 3H), 3.16 – 2.98 (m, 6H), 2.74 (s a, 8H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.57 – 1.14 (m, 2H)
I-749	LQ	LV	812.2	12.23 – 12.01 (m, 1H), 10.93 – 10.70 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 4H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 1H), 6.21 (a d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 2H), 3.97 – 3.76 (m, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 7H), 3.16 – 2.99 (m, 6H), 2.97 – 2.71 (m, 3H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.55 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 6H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.60 – 1.40 (m, 1H)
I-750	LG	N	818.4	11.97 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.71 (s a, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 6.50 – 6.38 (m, 4H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 – 6.03 (m, 1H), 6.02 – 5.95 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 3H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 4H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 3H), 3.08 – 2.81 (m, 12H), 2.68 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H)
I-752[c,d]	LO	KD	893.4	12.14 – 12.04 (m, 1H), 11.10 – 11.02 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 5.78 – 5.67 (m, 1H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.35 (c, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 7H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.69 – 2.68 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.75 (d, z= 11.6 Hz, 1H), 1.58 – 1.14 (m, 2H)
I-753	LR	LT	794.2	12.09 (s a, 1H), 10.87 (s a, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.20 (td, J = 2.0, 10.8 Hz,

				1H), 4.50 (a d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.36 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 7H), 3.13 – 2.89 (m, 7H), 2.84 – 2.62 (m, 3H), 2.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 7H), 1.57 – 1.37 (m, 1H)
I-741	LF	KD	877.3	12.15 – 12.04 (m, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 7.04 – 6.94 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 10H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 2.88 – 2.88 (m, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 12H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 1.53 – 1.53 (m, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 1H)
I-754[c]	LU	KD	877.5	12.1 (s a, 1H), 11.1 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.07 – 6.92 (m, 3H), 6.63 (s a, 1H), 6.20 (a d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 4.48 (a d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 11H), 3.10 – 2.96 (m, 5H), 2.96 – 2.79 (m, 4H), 2.78 – 2.68 (m, 7H), 2.66 (s, 3H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 1H)
I-755	MF	KD	794.3	12.23 – 11.98 (m, 1H), 11.06 – 10.74 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.26 – 6.15 (m, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.19 (s a, 6H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.71 (s a, 6H), 2.33 (s a, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 8H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 1H)
I-756	LX	KD	848.3	12.24 – 12.03 (m, 1H), 11.21 – 10.86 (m, 1H), 7.80 – 7.61 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.71 – 6.64 (m, 2H), 6.22 – 6.16 (m, 1H), 5.74 – 5.59 (m, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.19 – 3.00 (m, 8H), 2.96 (s a, 6H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.66 (m, 4H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 4H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 1H)

I-1008[d]	OK	AR	871.3	12.53 - 11.83 (m, 1H), 11.19 - 10.47 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 2H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.24 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H)
I-1010	OL	AR	790.2	12.22 - 12.14 (m, 1H), 10.93 (s a, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 7.62 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 2H), 5.14 (dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 6H), 2.81 - 2.66 (m, 5H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.22 (a d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 4H)
I-1011	OL	AK	791.2	12.18 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.8, 14.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 6H), 2.82 - 2.66 (m, 5H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H)
I-1012	MF	AR	792.3	12.23 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.97 - 6.87, (m, 1H), 6.71 - 6.63, (m, 1H), 6.43 - 6.40, (m, 1H), 6.22 - 6.13, (m, 2H), 4.40 - 4.30, (m, 4H), 4.10 - 4.04, (m, 1H), 3.90 - 3.74, (m, 6H), 3.45 - 3.30, (m, 2H), 3.12 – 3.04, (m, 2H), 2.86 – 2.81, (m, 2H), 2.62 - 2.54, (m, 1H), 2.36 – 2.32, (m, 1H), 2.16 - 2.01, (m, 3H), 1.92 - 1.76, (m, 5H)

I-1013	MO	AR	893.5	12.19 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.43 (s, 3H), 7.05 - 6.96 (m, 4H), 6.63 (s a, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 2H), 4.36 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 6H), 2.79 - 2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.58 (m, 3H)
I-1014	MY	AK	812.2	12.24 - 12.15 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 3H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.29 - 3.26 (m, 4H), 3.20 (a d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 3.13 - 3.00 (m, 6H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.34 (a dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H)
I-1015	BT	AK	775.4	12.19 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 - 6.95 (m, 4H), 6.88 (s a, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.48 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.27 - 2.92 (m, 8H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.53 (s a, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 4H)
I-1016	BT	AK	775.4	12.19 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 - 6.95 (m, 4H), 6.88 (s a, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.48 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.27 - 2.92 (m, 8H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.53 (s a, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 4H)
I-1017	NP	AK	812.4	12.36 - 12.10 (m, 1H), 10.97 - 10.67 (m, 1H), 8.17 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 5H), 6.67 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 4H), 3.25 - 3.04 (m, 12H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.13 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)

I-1018	MU	AR	906.6	1.88 - 2.02 (m, 4 H) 2.03 - 2.17 (m, 2 H) 2.26 - 2.38 (m, 2 H) 2.58 - 2.90 (m, 2 H) 2.58 - 2.85 (m, 1 H) 2.96 - 3.01 (m, 2 H) 3.03 - 3.11 (m, 6 H) 3.12 - 3.27 (m, 4 H) 3.44 - 3.71 (m, 1 H) 3.54 - 3.67 (m, 2 H) 3.99 - 4.49 (m, 1 H) 4.27 - 4.43 (m, 4 H) 4.66 - 4.74 (m, 1 H) 6.13 - 6.22 (m, 3 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 7.36 - 7.46 (m, 3 H) 7.47 - 7.57 (m, 1 H) 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 8.46 (a d, *J*=7.2 Hz, 1 H) 10.79 - 10.98 (m, 1 H) 12.04 - 12.29 (m, 1 H)
I-1019	JE	MM	789.4	12.26 - 12.14 (m, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 6H), 3.03 - 2.86 (m, 5H), 2.85 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.56 (a d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.34 (s a, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 4H)
I-1020	MQ	AR	811.2	12.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.03 - 10.79 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.25 - 6.08 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 4H), 3.29 - 3.07 (m, 6H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.72 (s, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.92 (d, J = 11.6 Hz, 2H)
I-1021[e]	MX	AR	924.2	12.46 - 12.06 (m, 1H), 11.19 - 10.62 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.71 - 6.57 (m, 1H), 6.24 - 6.09 (m, 3H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 9H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 4H)
I-1022	JE	NT	775.4	1.86 - 2.00 (m, 4 H) 2.10 - 2.17 (m, 1 H) 2.24 - 2.37 (m, 3 H) 2.59 - 2.63 (m, 1 H) 2.76 - 2.81 (m, 1 H) 2.93 - 3.01 (m, 4 H) 3.05 - 3.23 (m, 6 H) 3.54 - 3.60 (m, 4 H) 3.63 - 3.67 (m, 1 H) 3.98 (a dd, *J*=9.6, 5.2 Hz, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 4 H) 6.12 - 6.24 (m, 2 H) 6.88 (s a, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 7.44 (a d, *J*=7.2 Hz, 3 H) 7.63 (a d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 7.72 (dd, *J*=10.8, 1.6 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H) 10.13 - 10.37 (m, 1 H) 10.85 (s a, 1 H) 12.07 - 12.31 (m, 1 H).

I-1023	JE	NX	895.4	12.22 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 11.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.06 – 6.89 (m, 2H), 6.66 (s a, 1H), 6.28 – 6.07 (m, 2H), 4.40 – 4.27 (m, 4H), 4.02 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.86 (a dd, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.52 (m, 3H), 3.14 (s a, 6H), 3.06 (a dd, *J* = 2.8, 6.8 Hz, 2H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.87 (t a, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.71 (s a, 6H), 2.56 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.13 (m, 4H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.55 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H)
I-1024[d]	MZ	AK	811.1	12.25 - 12.15 (m, 1H), 10.88 - 10.83 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.97 (s, 4H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.20 - 3.03 (m, 8H), 2.99 (a d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.35 (s a, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 4H)
I-1025[d, f]	NB	AR	790.2	12.32 - 12.08 (m, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.27 - 6.08 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 3H)
I-1026	NB	AK	791.5	12.20 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.12 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 2H), 4.43 - 4.28 (m, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.44 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.56 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H)
I-1027	NC	AK	793.2	12.10 (s, 1H), 10.97 - 10.73 (m, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.14 - 6.87 (m, 5H), 6.29 - 6.00 (m, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 9H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 5H)

I-1028	NE	AK	811.7	12.86 - 11.49 (m, 1H), 10.93 - 10.70 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 3H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 6H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 4H)
I-1029[c,d]	NZ	AR	903.4	12.12 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.8, 5.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.84 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 5H), 3.27 - 2.92 (m, 11H), 2.78 - 2.68 (m, 7H), 2.37 - 2.24 (m, 4H), 1.85 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 6H)
I-1030	JI	NH	931.5	12.21 (s a, 1H), 10.83 (s a, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.30 (t a, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 6.20 - 6.12 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 4H), 3.22 - 2.95 (m, 20H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.36 (s a, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 3H)
I-1031	JI	NI	931.2	12.42 – 12.18 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.85 – 7.67 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.18 – 6.97 (m, 5H), 6.72 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.27 – 6.16 (m, 1H), 4.75 – 4.63 (m, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 4H), 3.27 – 2.91 (m, 20H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 2.42 (s a, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 3H)
I-1032[e]	JI	LN	811.7	12.50 - 12.10 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.23 - 7.95 (m, 1H), 7.90 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 4H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 6H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.96 (s, 4H)
I-1033[d]	NK	AR	929.5	12.29 (s a, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 3H), 7.18 - 6.92 (m, 4H), 6.68 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.12 (m, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 3.81 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 3.43 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H),

				3.32 - 2.93 (m, 11H), 2.82 - 2.56 (m, 6H), 2.36 - 2.15 (m, 4H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.74 - 1.58 (m, 2H)
I-1034	NM	FV	789.4	8.76 - 8.72 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 3.81 - 3.71 (m, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 3H), 3.00 - 2.95 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 2H)
I-1035	JI	NO	793.3	12.55 - 11.81 (m, 1H), 10.91 - 10.71 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.53 (dt, J = 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 4H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 8H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 5H)
I-1037[c,d]	OW	AR	930.4	12.48 - 12.06 (m, 1H), 10.86 (s a, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.29 (m, 4H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 6.67 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 2H), 4.45 - 4.23 (m, 4H), 4.03 (a d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.42 (m, 3H), 3.26 - 2.93 (m, 10H), 2.86 (t a, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 3H), 2.56 (a d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.46 (s a, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)
I-1038[c,d]	OZ	AR	930.4	12.46 - 12.06 (m, 1H), 11.08 - 10.68 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 11.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.30 (m, 4H), 7.18 - 7.01 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 4H), 4.03 (a d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 4.8, 12.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.45 (m, 3H), 3.24 - 2.93 (m, 10H), 2.86 (t a, J = 11.6 Hz, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), 2.56 (a d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.47 (s a, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)
I-1009	JE	AH	824.5	12.36 - 11.90 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.39 (s a, 1H), 6.26 - 6.10 (m, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 4H), 4.33 (s, 3H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 3H), 3.24 - 3.01 (m, 6H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.44 -

				2.21 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s a, 4H)
I-1007	LD	AR	824.3	12.35 - 11.87 (m, 1H), 11.29 - 10.68 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.01 (m, 6H), 3.01 - 2.90 (m, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.73 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.24 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 4H)
I-1036[c,d]	OS	AR	929.4	12.34 - 12.24 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 6.68 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 3H), 3.43 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.17 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.08 (a d, J = 10.4 Hz, 4H), 2.98 (c, J = 7.6 Hz, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.48 (s a, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.01 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H)
I-1039	PB	AR	894.5	12.43 - 12.01 (m, 1H), 11.00 - 10.64 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 6H), 3.04 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 2H)
I-1040	JI	PF	810.3	12.41 - 11.89 (m, 1H), 10.92 - 10.75 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.19 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.24 - 3.04 (m, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 1H)
I-1041[c]	PH	AK	809.4	12.28 - 12.12 (m, 1H), 10.97 - 10.86 (m, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 9H), 2.88 (t a, J = 10.8 Hz,

				2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.56 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 5H)
I-1042	PL	AR	894.5	12.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.84 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.74 - 2.57 (m, 6H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 2H)
I-1043	MF	AK	793.4	12.19 (a d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 1H), 7.73 – 7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 6.29 – 6.06 (m, 1H), 4.71 – 4.52 (m, 2H), 4.44 – 4.23 (m, 2H), 4.08 – 3.88 (m, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 4H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 4H), 2.88 – 2.72 (m, 4H), 2.18 (s a, 5H), 2.02 – 1.83 (m, 6H)
I-1044[c]	PN	AR	912.3	12.30 - 12.04 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 6.27 - 6.11 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.46 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.15 (s a, 7H), 3.08 - 2.90 (m, 5H), 2.84 - 2.64 (m, 8H), 2.46 - 2.28 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 2H)
I-1045[c,d]	PP	OP	811.4	10.81 (s, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.44 (s, 4H), 7.07 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.50 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.87 - 2.79 (m, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 0.50 - 0.42 (m, 1H), 0.05 - 0.00 (m, 2H), -0.30 - -0.34 (m, 2H)
I-1046	MF	PQ	807.3	12.19 (a d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.84 (s a, 1H), 6.20 - 6.14 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (a d, J = 9.6 Hz, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.83 (t a, J = 10.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.30 -

				2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 6H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
I-1047	NP	PQ	826.5	12.31 - 12.16 (m, 1H), 10.88 - 10.79 (m, 1H), 8.52 - 8.50 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 5H), 6.70 - 6.56 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 6H), 3.23 (a d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 3H)
I-1416	**SL**	**AR**	853.6	12.22 - 12.06 (m, 1H), 11.13 - 10.98 (m, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 2H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 6.24 - 6.06 (m, 2H), 5.46 - 5.05 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 6H), 2.99 - 2.93 (m, 6H), 2.91 (s a, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.88 (s a, 1H), 1.46 (a d, J = 2.8 Hz, 6H)
I-1417	**SL**	**AK**	854.8	12.23 - 12.06 (m, 1H), 11.20 - 10.89 (m, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 2H), 6.41 - 6.35 (m, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 5.32 - 5.10 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 6H), 2.85 (s a, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 6H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02 - 1.78 (m, 6H), 1.48 - 1.43 (m, 6H)
I-1418	**SL**	**PQ**	868.4	12.25 - 12.05 (m, 1H), 11.33 - 10.82 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 4.38 (s a, 1H), 4.32 (s a, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 6H), 3.00 - 2.89 (m, 6H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 6H), 1.17 - 1.05 (m, 3H)

I-1419[c]	**PP**	**SN**	842.2	10.80 - 10.73 (m, 1H), 8.10 (s a, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 6.88 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.62 (m, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 5H), 3.67 - 3.49 (m, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 4H), 2.99 (s a, 6H), 2.35 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 0.53 - 0.43 (m, 1H), 0.04 (a d, *J* = 2.4 Hz, 2H), -0.23 - -0.31 (m, 2H)
I-1420[c,d]	**PP**	**SP**	825.5	10.78 (s a, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.41 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 4H), 6.76 - 6.60 (m, 1H), 6.07 - 5.98 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (s a, 2H), 3.77 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 5H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.66 (a d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.97 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.68 (a d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 1H), 0.00 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), -0.33 (a dd, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 2H)
I-1421[c,d]	**PP**	**SR**	812.7	10.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 6.80 - 6.60 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.03 (s a, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.97 (s a, 1H), 2.88 (s a, 1H), 2.68 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 3H), 1.94 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 0.55 - 0.34 (m, 1H), 0.07 - -0.06 (m, 2H), -0.26 - -0.36 (m, 2H)
I-1426	**SX**	**AK**	789.4	12.19 (a d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 4H), 6.88 (s a, 1H), 6.17 (s a, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.61 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (a d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 5H), 2.80 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)
I-1427[c]	**TA**	**PP**	844.6	10.79 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.79 - 6.59 (m, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.22 (a d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J* =

				5.2, 11.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.11 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.17 (dt, *J* = 8.4, 12.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 0.55 - 0.39 (m, 1H), 0.09 - -0.06 (m, 2H), -0.25 - -0.35 (m, 2H)
I-1428	**SL**	**TB**	867.5	12.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 5.32 - 5.15 (m, 1H), 4.40 - 4.17 (m, 3H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.69 - 3.43 (m, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 5H), 3.00 - 2.81 (m, 6H), 2.79 - 2.55 (m, 4H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 5H), 1.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 1.04 - 0.96 (m, 3H)
I-1429	**SL**	**FS**	867.5	12.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 5.24 (td, *J* = 2.0, 4.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.18 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.69 - 3.44 (m, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 5H), 3.01 - 2.83 (m, 6H), 2.80 - 2.54 (m, 4H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 5H), 1.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.06 - 0.97 (m, 3H)
I-1430[c,d]	**SR**	**TC**	811.3	10.86 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.81 - 6.59 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.10 - 5.97 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 3.03 (s, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 0.52 - 0.35 (m, 1H), 0.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), -0.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H)
I-1431[c]	**PP**	**TD**	847.4	10.88 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.48 (s, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.58 (m, 1H), 6.21 - 5.92 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.76 - 3.50 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.91 (dd, *J* = 5.8, 9.2 Hz, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 4H), 0.61 - 0.36 (m, 1H), 0.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), -0.23 - -0.47 (m, 2H)

I-1432[c]	**TE**	**TD**	766.4	10.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.81 - 6.58 (m, 1H), 6.19 - 5.93 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.59 (c, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.35 (dd, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.18 (dd, *J* = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 3H), 2.03 (s, 4H), 0.48 (dd, *J* = 4.8, 6.8 Hz, 1H), 0.12 - -0.07 (m, 2H), -0.30 (qd, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 2H)
I-1433[c]	**TI**	**OP**	829.4	10.83 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.64 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.4, 15.6 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 3H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 0.58 - 0.40 (m, 1H), 0.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), -0.23 - -0.37 (m, 2H)
I-1434[c]	**PP**	**TK**	829.7	10.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.80 - 6.63 (m, 1H), 6.14 - 6.00 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 5H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 3.00 (s, 8H), 2.78 - 2.65 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.92 (s, 5H), 0.55 - 0.42 (m, 1H), 0.13 - -0.02 (m, 2H), -0.28 (dd, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 2H)
I-1435[c]	**PP**	**TM**	842.4	10.80 - 10.73 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.27 (a d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.10 - 6.01 (m, 1H), 4.87 (td, J = 3.5, 6.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.23 (a d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (t a, J = 7.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 4H), 2.99 (s, 7H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 1H), 0.04 (t a, J = 6.4 Hz, 2H), -0.24 - -0.29 (m, 2H)
I-1436[f]	**TO**	**AR**	807.3	12.27 - 12.15 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.26 - 6.10 (m, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 4H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.83 (m, 5H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.62 (s,

				3H), 2.53 (s, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H)
I-1437	**TQ**	**OP**	775.5	10.83 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.12 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 1.81 (m, 6H)
I-1440[f]	**TS**	**AR**	807.3	12.23 - 12.15 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 10H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.14 (m, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 5H)
I-1441[c]	**TU**	**OP**	829.6	10.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 4H), 7.05 - 6.90 (m, 4H), 6.15 - 6.02 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 6H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.83 - 2.70 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 5H), 0.46 - 0.34 (m, 1H), 0.04 - -0.04 (m, 2H), -0.33 - -0.41 (m, 2H)
I-1443	**TQ**	**TD**	811.5	10.89 (s, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.98 - 2.71 (m, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H)
I-1444[c]	**PP**	**NO**	829.2	10.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 4H), 6.83 - 6.57 (m, 1H), 6.12 - 5.95 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.10 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00

				(s, 6H), 2.82 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.86 (m, 5H), 0.64 - 0.46 (m, 1H), 0.16 - 0.01 (m, 2H), -0.28 (td, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 2H)
I-1445	**PP**	**TW**	825.2	10.83 (s, 1H), 8.11 - 8.10 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 1H), 6.05 - 6.00 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 3H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.85 - 2.62 (m, 5H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 2.04 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 0.53 - 0.48 (m, 1H), 0.13 - 0.02 (m, 2H), -0.24 - -0.40 (m, 2H)
I-1446[c]	**TI**	**OP**	828.3	10.82 (s, 1H), 10.76 - 10.76 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.10 - 6.96 (m, 4H), 6.20 - 6.07 (m, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 6H), 3.00 (s, 6H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 0.52 - 0.38 (m, 1H), 0.10 - 0.03 (m, 2H), -0.27 - -0.36 (m, 2H)
I-1447	**TX**	**AR**	903.2	12.30 - 12.22 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 2.37 - 2.17 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)

[a] El acoplamiento cruzado se realizó bajo técnicas estándar de 30-80 ºC durante 1-3 horas. Podrían utilizarse otros sistemas catalizadores, como $Pd(dppf)Cl_2$, y bases, tales como K_3PO_4, y otros halógenos, tales como bromuros y yoduros. Los compuestos finales se purificaron mediante técnicas estándar que incluían HPLC prep. y otras técnicas cromatográficas.b LC-MS (ESI+) m/z reportado como (M/2+H) +. [c] Bromuro utilizado para el acoplamiento en lugar de cloruro. [d] $Pd(dppf)Cl_2$ utilizado como catalizador. [e]PEPPSI se utilizó como catalizador. [f]Otf utilizado para el acoplamiento en lugar de cloruro.

Tabla 6: Compuestos sintetizados mediante el Método 2, el acoplamiento cruzado de los cloruros y

los ácidos borónicos.

I-#	LCMS (ESI+) m/z (M+H)+	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ
I-149	806.2	10.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 6.52 – 6.43 (m, 1H), 6.25 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.23 (m, 5H), 4.16 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.00 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 – 3.76 (m, 3H), 3.64 – 3.52 (m, 3H), 3.49 (s a, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 3H), 3.16 – 3.06 (m, 3H), 3.01 (s a, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (a d, *J* = 15.6 Hz, 4H), 2.31 (s a, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 2H)
I-150	781.6	10.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.86 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.56 – 6.43 (m, 3H), 6.26 (a d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.64 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 – 4.31 (m, 4H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.62 (a d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.56 (t a, J = 5.8 Hz, 1H), 3.49 (s a, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 – 3.07 (m, 3H), 3.03 (s a, 2H), 2.85 (a d, J = 16.6 Hz, 4H), 2.68 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 2H), 2.24 (s a, 1H), 2.09 (dt, J = 4.0, 8.6 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H)
I-154	887.6	11.17 – 10.98 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.53 – 6.43 (m, 1H), 6.23 (s a, 1H), 5.36 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.89 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s a, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 5H), 3.26 (s a, 3H), 3.11 (a d, *J* = 16.0 Hz, 4H), 3.01 (s a, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.13 – 1.94 (m, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 2H)
I-170	780.4	11.65 – 11.53 (m, 1H), 11.13 (s a, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.55 – 6.45 (m, 1H), 6.29 (s a, 1H), 5.42 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.27 – 3.01 (m, 8H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.73 (a dd, *J* = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 1H)
I-195	839.4	1.86 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2 H) 1.92 (s a, 2 H) 1.94 – 2.07 (m, 2 H) 2.26 – 2.36 (m, 2 H) 2.59 – 2.71 (m, 2 H) 2.72 – 2.82 (m, 2 H) 2.83 – 2.89 (m, 2 H) 2.90 – 2.94 (m, 1 H) 3.06 – 3.20 (m, 6 H) 3.36 (s, 3 H) 3.57 – 3.66 (m, 2 H) 3.72 – 3.75 (m, 3 H) 3.96 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2 H) 4.36 – 4.43 (m, 2 H) 4.62 – 4.67 (m, 2 H) 5.36 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1 H) 6.26 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1 H) 6.50 – 6.54 (m, 1 H) 6.67 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.97 – 7.01 (m, 1 H) 7.03 – 7.07 (m, 1 H) 7.07 – 7.10 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) 7.32 – 7.37 (m, 1 H) 7.66 – 7.74 (m, 1 H) 8.10 – 8.17 (m, 1 H) 11.10 (s, 1 H) 11.52 (s, 1 H)
I-198	717.5	12.10 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.18 – 6.12 (m, 1H), 5.47 – 5.41 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 6H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H),

		2.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.07 – 2.02 (m, 1H)
I-236	798.3	12.21 – 12.01 (m, 1H), 11.26 – 11.04 (m, 1H), 8.19 – 8.07 (m, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 1H), 6.52 (s a, 1H), 6.24 – 6.09 (m, 1H), 5.52 – 5.40 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 2H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 6H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.21 – 3.07 (m, 6H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 3H), 2.44 – 2.21 (m, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H)
I-244	687.5	7.83 – 7.68 (m, 4H), 7.24 (a dd, *J* = 8.0, 18.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.92 (s a, 1H), 6.19 (s a, 1H), 5.44 (a dd, *J* = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 4.37 (s a, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.25 – 3.02 (m, 6H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.41 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.09 (a d, *J* = 6.4 Hz, 4H)
I-248	768.3	12.27 (s a, 1H), 11.18 – 11.10 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.23 – 6.15 (m, 1H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 4.66 – 4.60 (m, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.27 – 3.15 (m, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 5H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H)
I-258	774.6	12.11 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 3H), 6.20 – 6.09 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.33 – 3.33 (m, 3H), 3.23 – 3.00 (m, 6H), 2.94 – 2.85 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 6H), 2.37 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 2H)
I-265	776.6	12.05 – 11.84 (m, 1H), 11.17 – 10.92 (m, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.08 – 6.96 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s a, 1H), 6.16 – 6.09 (m, 1H), 5.42 – 5.25 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.74 (m, 5H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.78 (m, 4H)
I-267	772.5	12.36 – 11.74 (m, 1H), 11.44 – 10.92 (m, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.44 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.44 – 5.29 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 5H), 3.32 (s, 6H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 3.10 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 1H))
I-278	778.5	11.86 (s a, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 3.95 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.10 (dt, *J* = 2.4, 11.2 Hz, 4H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 2.77 (s a, 1H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 2.66 (a d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 1.91 (s a, 4H), 1.89 – 1.76 (m, 4H)

I-301	723.3	12.16 (s a, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 6.49 (s a, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.48 (t a, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.19 – 3.01 (m, 7H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 4H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.67 – 1.42 (m, 1H)
I-305	811.3	12.03 (s a, 1H), 11.23 – 10.96 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.45 (s a, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 3.86 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (a d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.21 – 2.95 (m, 8H), 2.92 – 2.79 (m, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 8H), 2.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.96 – 1.73 (m, 3H), 1.68 – 1.39 (m, 1H)
I-311	733.5	12.03 – 11.93 (m, 1H), 11.18 – 11.07 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s a, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.60 – 6.52 (m, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.10 (a d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 – 2.99 (m, 7H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.79 – 2.54 (m, 4H), 2.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.66 – 1.42 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)
I-328	778.4	11.92 (s a, 1H), 11.30 – 10.78 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 – 6.87 (m, 4H), 6.72 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.48 (t a, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.86 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 5H), 3.34 – 3.33 (m, 2H), 3.28 – 3.04 (m, 7H), 3.00 (a d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 4H), 2.69 (s a, 3H), 2.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.01 – 1.72 (m, 8H), 1.66 – 1.38 (m, 1H)
I-331	719.6	11.99 (s a, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 4H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.48 (t a, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 5H), 3.26 – 2.92 (m, 9H), 2.83 – 2.54 (m, 4H), 2.08 (s a, 1H), 2.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.97 – 1.74 (m, 3H), 1.66 – 1.41 (m, 1H)
I-334	807.4	11.90 (s a, 1H), 11.14 – 11.03 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 – 6.88 (m, 5H), 6.53 – 6.42 (m, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 6H), 3.27 – 3.15 (m, 3H), 3.14 – 2.92 (m, 11H), 2.91 – 2.82 (m, 4H), 2.57 (s a, 6H), 2.03 (a d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.65 – 1.40 (m, 1H)
I-369	798.3	11.34 – 10.94 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (s a, 2H), 7.32 (a d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.24 – 6.08 (m, 2H), 5.48 – 5.38 (m, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 3H), 4.28 (s a, 1H), 3.79 (a d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.21 (s a, 3H), 3.00 (s a, 3H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.58 (m, 3H), 2.33 (s a, 1H), 2.27 (a dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H)
I-379	742.3	11.96 – 11.74 (m, 1H), 10.97 – 10.77 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.9, 10.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.65 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.45 (m, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 1H), 4.19 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.27 – 2.93 (m, 8H), 2.90 – 2.65 (m, 5H), 2.55 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 4H), 1.88 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.40 (m,

		1H)
I-387	703.4	11.60 – 11.54 (m, 1H), 11.32 – 10.85 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 5H), 6.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H)
I-391	855.4	11.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 2H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.05 (s, 2H), 3.00 – 2.94 (m, 4H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 2H), 2.70 – 2.67 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 2H)
I-400	744.3	11.64 – 11.57 (m, 1H), 11.00 – 10.93 (m, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 6.52 – 6.49 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 6H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 1H)
I-404	805.4	11.20 – 10.94 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.89 (m, 1H), 6.69 – 6.60 (m, 2H), 6.18 – 6.08 (m, 1H), 5.42 – 5.33 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 – 2.98 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 2H)
I-418	782.3	11.85 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 6H), 3.61 (td, *J* = 6.4, 12.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.24 – 2.92 (m, 8H), 2.81 – 2.71 (m, 6H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.40 (m, 1H)
I-425	841.4	11.17 – 11.02 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 3H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.21 – 6.09 (m, 1H), 5.42 – 5.32 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 2.87 – 2.72 (m, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 2.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 – 1.26 (m, 2H)
I-426	921.3	11.10 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.03 – 6.86 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 6.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.43 – 5.30 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.21 (s, 2H),

		3.00 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 2.98 – 2.91 (m, 3H), 2.91 – 2.76 (m, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.90 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.40 – 1.28 (m, 2H)
I-439	806.5	12.10 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.24 – 2.98 (m, 6H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.75 – 2.59 (m, 4H), 2.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.01 (dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 2H)
I-446	840.4	12.07 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.17 – 6.10 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 – 3.01 (m, 6H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 2H)
I-447	842.4	11.98 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.34 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 6H), 3.00 – 2.95 (m, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.69 – 2.60 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.74 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 1H)
I-451	821.1	10.86 (s, 1H), 7.83 – 7.64 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.23 – 6.11 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (c, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.32 – 4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 1H)
I-453	776.3	10.81 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.23 – 6.09 (m, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 3.28 – 3.11 (m, 8H), 3.10 – 3.00 (m, 3H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 1H)
I-456	761.3	12.14 – 12.04 （m, 1H）, 11.15 – 11.05 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 5 H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.20-3.14 (m, 3H), 3.03-2.78 (m, 8H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 3H),2.10-1.98 (m, 4H)
I-461	788.4	12.16 – 12.02 (m, 1H), 11.16 – 10.99 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 (d, *J*

		= 12.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.24 – 2.97 (m, 6H), 2.94 – 2.84 (m, 3H), 2.75 – 2.60 (m, 4H), 2.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 2H)
I-464	748.4	11.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.13 – 6.08 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.23 (m, 4H), 4.09 – 3.99 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25 – 2.98 (m, 6H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H)
I-476	859.4	12.05 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.30 – 10.93 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 3H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.14 – 6.03 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.81 – 4.60 (m, 4H), 4.39 – 4.36 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.04 (s a, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.19 – 2.98 (m, 6H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.30 (s a, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (s a, 4H)
I-477	822.0	12.03 (s a, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 7.11 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (a d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 3.89 (a d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35 (a d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 3.10 (a d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 2.93 (td, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.57 (s a, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 3H), 1.76 (a d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 1H)
I-478	822.0	12.03 (s a, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 16.0 Hz, 1H), 7.11 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (a d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 2H), 4.28 (t a, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.91 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35 (a d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 3.10 (a d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 2.97 – 2.89 (m, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.57 (s a, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 3H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.57 – 1.41 (m, 1H)
I-485	750.2	11.82 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 6H), 2.99 – 2.84 (m, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.38 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 1H)
I-491	812.3	12.08 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.35 – 5.36 (m, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.68 – 3.52 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 – 2.98 (m, 6H), 2.96 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.67 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m,

		2H)
I-493	724.3	11.91 (s a, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.34 (t a, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.88 – 6.76 (m, 1H), 6.47 (s a, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 2H), 6.10 (a d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (a d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.89 (a dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 2H), 3.44 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 3H), 3.25 – 2.94 (m, 5H), 2.84 – 2.58 (m, 4H), 2.36 (s a, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.07 (a d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 1.74 (a dd, *J* = 8.0, 12.4 Hz, 1H)
I-496	765.1	12.05 – 11.80 (m, 1H), 10.88 – 10.73 (m, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 1H), 6.94 – 6.96 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56 – 6.43 (m, 2H), 6.17 – 6.02 (m, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.23 – 2.94 (m, 6H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.91 (s, 3H)
I-506	811.7	1.99 (s a, 4 H), 2.39 (s a, 3 H), 2.59 – 2.71 (m, 2 H), 2.70 – 2.82 (m, 2 H), 2.84 – 2.94 (m, 3 H), 3.00 – 3.11 (m, 3 H), 3.13 – 3.22 (m, 3 H), 3.28 (s a, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.78 (s a, 1 H), 4.38 (s a, 2 H), 5.34 – 5.40 (m, 1 H), 6.16 (s a, 1 H), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.60 – 6.65 (m, 1 H), 6.89 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.95 – 7.04 (m, 1 H), 6.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.99 – 7.03 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 – 7.56 (m, 1 H), 8.12 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 11.00 – 11.19 (m, 1 H), 12.01 (s a, 1 H)
I-515	898.5	12.14 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.95 – 6.82 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 – 2.95 (m, 6H), 2.94 – 2.82 (m, 3H), 2.82 – 2.66 (m, 3H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.44 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 0.86 – 0.59 (m, 4H)
I-518	810.3	11.12 – 10.53 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (*J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.23 – 6.13 (m, 2H), 4.40 – 4.35 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 4H), 3.05 (s, 2H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 4H), 2.00 – 1.93 (m, 1H)
I-519	764.4	12.21 (s a, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 6.90 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s a, 1H), 6.20 – 6.12 (m, 1H), 5.36 (a dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (td, J = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.25 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.21 – 2.97 (m, 6H), 2.93 – 2.84 (m, 3H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.37 (s a, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.08 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 5H)
I-520	727.2	2.01 – 2.11 (m, 1 H), 2.25 – 2.38 (m, 2 H), 2.61 – 2.76 (m, 2 H), 2.84 – 2.96 (m, 1 H), 3.10 (s a, 2 H), 3.58 – 3.68 (m, 2 H), 3.78 (s a, 6 H), 4.28 – 4.41 (m, 2 H), 4.63 (s a, 2 H), 5.38 – 5.48 (m, 1 H), 6.06 – 6.15 (m, 1 H), 6.22 (s a, 1 H), 6.85 – 6.97 (m, 1 H), 7.05 – 7.14 (m, 1 H), 7.22 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (s a, 2 H), 7.31 (s a, 1 H), 7.40 (s a, 2 H), 7.64 – 7.73 (m, 1 H), 8.07 – 8.16 (m, 1 H), 11.15 (s a, 1 H), 11.67 (s a, 1 H)

I-521	739.4	11.94 (s a, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.17 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t a, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.53 – 6.43 (m, 3H), 6.16 – 6.08 (m, 1H), 6.03 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (a d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 3.91 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.26 – 2.98 (m, 6H), 2.90 – 2.65 (m, 4H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.94 – 1.71 (m, 5H)
I-523	775.3	10.86 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.26 – 6.11 (m, 2H), 4.42 – 4.28 (m, 4H), 3.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.02 – 2.95 (m, 3H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.34 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 4H)
I-524	858.3	11.25 – 10.88 (m, 1H), 10.45 – 10.25 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 5H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 5.44 – 5.29 (m, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 6H), 3.29 – 3.23 (m, 3H), 3.00 (s a, 6H), 2.96 – 2.75 (m, 8H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.00 (s a, 6H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.47 – 1.30 (m, 1H)
I-542	760.1	12.34 – 12.19 (m, 1H), 10.95 – 10.86 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.71 – 6.63 (m, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 2H), 5.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.25 – 3.02 (m, 6H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.60 – 2.57 (m, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H)
I-543	790.3	12.22 – 12.06 (m, 1H), 10.87 – 10.75 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 2H), 5.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 3H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.30 – 3.07 (m, 6H), 3.04 (s, 4H), 2.96 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H)
I-546	811.6	12.52 – 11.84 (m, 1H), 10.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.92 – 6.76 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.26 – 6.04 (m, 2H), 4.39 – 4.36 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 6H), 3.03 – 2.93 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H)
I-548	739.2	12.38 – 12.03 (m, 1H), 10.99 – 10.71 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.22 – 6.13 (m, 1H), 5.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.30 – 3.29 (m, 1H), 3.24 – 3.00 (m, 6H), 2.84 – 2.76 (m, 3H), 2.71 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 5H)
I-551	826.3	12.03 (s, 1H), 10.88 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.55

		(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 6.24 – 6.17 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.36 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 4H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.34 – 1.16 (m, 1H)
I-553	669.3	7.34 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.2, 11.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.16 – 6.05 (m, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 2.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H)
I-555	858.3	1.33 – 1.48 (m, 1 H), 1.68 – 1.80 (m, 1 H), 2.00 (a d, *J* = 5.2 Hz, 8 H), 2.63 – 2.74 (m, 2 H), 2.85 – 2.95 (m, 6 H), 3.00 (a d, *J* = 2.4 Hz, 8 H), 3.69 – 3.75 (m, 5 H), 3.78 (s, 2 H), 3.81 – 3.89 (m, 1 H), 3.89 – 4.01 (m, 1 H), 4.32 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.40 – 4.52 (m, 1 H), 5.37 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1 H), 6.20 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.87 – 6.92 (m, 1 H), 6.97 – 7.03 (m, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 7.07 (s a, 1 H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 10.35 (s a, 1 H), 11.02 – 11.15 (m, 1 H)
I-562	749.4	11.97 – 11.85 (m, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 3H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 5H), 3.21 – 3.03 (m, 6H), 2.91 – 2.80 (m, 5H), 2.70 (s a, 1H), 2.54 (s a, 2H), 2.03 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 1H)
I-565	718.1	12.20 (s, 1H), 11.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.11 – 6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 6.22 – 6.13 (m, 1H), 5.41 – 5.30 (m, 1H), 4.39 – 4.25 (m, 4H), 4.02 – 3.88 (m, 3H), 3.69 – 3.64 (m, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.21 – 3.01 (m, 6H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.66 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H)
I-569	805.5	11.28 – 10.79 (m, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 5H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.30 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 5H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.12 – 2.86 (m, 9H), 2.72 (dt, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 5H), 1.08 – 0.95 (m, 6H)
I-577	815.1	12.21 – 12.09 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 6.51 – 6.53 (m, 1H), 6.30 – 6.08 (m, 2H), 4.49 – 4.19 (m, 4H), 3.76 – 3.70 (m, 4H), 3.68 – 3.52 (m, 2H), 3.24 (s, 4H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.98 – 2.94 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.34 – 1.18 (m, 2H)
I-580	771.3	11.92 – 11.88 (s, 1H), 10.90 – 10.80 (s, 1H), 7.27 – 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 – 7.05(s, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.69 – 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.45 (s, 1H), 5.12 – 5.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

		4.49 – 4.43 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.80 (s, 3H), 3.75 – 3.74 (s, 3H), 3.21 – 3.13 (m, 3H), 3.12 – 3.06 (m, 3H), 3.005 – 2.98 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 3H), 2.74 – 2.63 (m, 3H), 2.58 – 2.55 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 2.01 (m, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.91 (m, 3H), 1.91 – 1.88 (m,2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H).
I-584	831.4	1.9 – 2.0 (m, 1 H), 2.2 – 2.2 (m, 1 H), 2.2 – 2.3 (m, 1 H), 2.3 – 2.4 (m, 3 H), 2.6 – 2.7 (m, 1 H), 2.6 – 2.7 (m, 3 H), 2.7 – 2.7 (m, 2 H), 2.8 – 2.9 (m, 2 H), 3.1 – 3.1 (m, 4 H), 3.3 (s a, 6 H), 3.6 (t a, J=5.6 Hz, 1 H), 3.6 – 3.7 (m, 1 H), 3.7 – 3.7 (m, 3 H), 4.2 – 4.3 (m, 1 H), 4.4 – 4.4 (m, 2 H), 4.6 – 4.6 (m, 2 H), 5.4 – 5.5 (m, 1 H), 6.1 – 6.2 (m, 1 H), 6.5 – 6.5 (m, 1 H), 6.6 – 6.6 (m, 2 H), 6.7 – 6.7 (m, 2 H), 6.8 – 6.9 (m, 1 H), 7.0 – 7.1 (m, 2 H), 7.1 – 7.2 (m, 1 H), 7.6 – 7.7 (m, 1 H), 8.1 – 8.1 (m, 1 H), 10.8 – 10.9 (m, 1 H), 11.9 – 12.0 (m, 1 H)
I-586	790.5	12.04 (s, 1H), 11.18 – 10.97 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.05 – 6.87 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.06 – 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.17 – 3.03 (m, 6H), 2.94 – 2.84 (m, 4H), 2.78 – 2.57 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 8H), 1.60 – 1.41 (m, 1H), 1.08 – 0.94 (m, 6H)
I-587	761.3	12.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 2H), 6.23 – 6.17 (m, 1H), 6.17 – 6.11 (m, 2H), 4.40 – 4.34 (m, 4H), 4.33 – 4.25 (m, 3H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.26 – 3.03 (m, 6H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H)
I-589	830.2	12.18 – 12.06 (m, 1H), 10.81 – 10.70 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 2H), 6.22 – 6.12 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 5H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 5H), 3.23 (s, 6H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 3.00 – 2.96 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 6H)
I-590	730.1	12.26 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 – 6.51 (m, 2H), 6.24 – 6.13 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 4.8, 7.6, 12.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 4H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.28 – 3.03 (m, 6H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.92 (dd, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H)
I-592	775.3	12.12 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.53 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.26 – 6.10 (m, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 4H), 3.92 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.22 – 3.05 (m, 5H), 3.04 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 4H)
I-594	774.1	12.41 – 12.08 (m, 1H), 11.02 – 10.77 (m, 1H), 9.04 – 8.99 (m, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 3H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (s a, 1H), 6.19 (a d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.38 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H),

		4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 3H), 3.11 – 3.01 (m, 3H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H)
I-598	833.3	12.37 – 11.98 (m, 1H), 11.06 – 10.63 (m, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.30 – 6.03 (m, 2H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 4H), 3.69 – 3.51 (m, 4H), 3.21 – 3.04 (m, 6H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.88 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 5H)
I-603	823.0	12.24 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.07 – 6.94 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 2H), 6.20 – 6.10 (m, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.23 – 2.99 (m, 6H), 2.87 – 2.76 (m, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 2H)
I-606	777.4	11.18 (s, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.07 – 6.95 (m, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 3.19 – 2.98 (m, 6H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 2.80 – 2.61 (m, 3H), 2.43 – 2.26 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 6H), 1.97 (a d, *J* = 2.4 Hz, 4H)
I-609	777.2	11.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.34 – 6.22 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.36 (s a, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.28 – 2.95 (m, 6H), 2.92 – 2.81 (m, 4H), 2.76 – 2.65 (m, 5H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.06 – 2.01 (m, 3H)
I-618	802.2	12.23 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.88 – 6.77 (m, 2H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 6.20 – 6.09 (m, 1H), 5.43 – 5.28 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 4H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H)
I-619	803.3	12.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 6.22 – 6.11 (m, 3H), 4.39 – 4.28 (m, 5H), 3.64 (s, 1H), 3.59 – 3.56 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.22 – 3.02 (m, 6H), 2.99 – 2.91 (m, 4H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.78 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H)
I-621	803.2	12.21 – 12.12 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 – 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 – 6. 85 (m, 1H), 6.49 – 6.52 (m, 1H), 6.40 – 6.43 (m, 1H), 6.27 – 6.05 (m, 2H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 3.75 – 3.50 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 6H), 3.07 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.84 – 1.86 (m, 1H), 1.74 –

		1.56 (m, 3H), 1.47 – 1.27 (m, 2H).
I-622	802.1	12.32 – 11.82 (m, 1H), 10.96 – 10.49 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.49 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (a d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (a d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.23 – 6.16 (m, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 3H), 4.29 (s a, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 4.8, 7.2, 11.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.02 (m, 6H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.26 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 1H)
I-629	775.2	12.28 – 12.08 (m, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.13 (m, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 5H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.83 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.90 (s, 2H)
I-634	824.2	12.19 – 12.12 (s, 1H), 10.88 – 10.81 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (s, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 6.69 – 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 2H), 6.15 – 6.10 (m, 1H), 5.16 – 5.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.30 (m, 2H), 4.30 – 4.24 (s, 1H), 3.83 – 3.80 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.43 – 4.39 (m, 4H), 3.12 – 3.09 (m, 6H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.57 – 2.55 (m, 1H), 2.39 – 2.36 (s, 2H), 2.34 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.25 (s, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 1H)
I-636	820.1	12.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 3H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17 – 6.08 (m, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.21 – 2.98 (m, 12H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 5H), 2.33 (dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.00 (qd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H)
I-641	761.2	10.89 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 6H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.22 – 2.95 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.01 (s, 4H)
I-644	832.3	12.19 – 12.04 (m, 1H), 11.16 – 11.04 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.90 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (s a, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (a d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (a d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.19 – 2.99 (m, 7H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 4H), 1.99 (s a, 3H), 1.95 – 1.71 (m, 4H), 1.66 – 1.40 (m, 1H)
I-645	780.0	12.27 – 12.10 (m, 1H), 11.21 – 11.02 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.07 – 6.85 (m, 4H), 6.51 – 6.42 (m, 1H), 6.22 – 6.07 (m, 1H), 5.41 – 5.32 (m, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.25 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.21 – 2.96 (m, 6H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.54 (s a, 1H), 2.37 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.26 (a d, *J*

		= 2.8 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.04 – 1.89 (m, 5H)
I-646	782.2	12.23 – 11.83 (m, 1H), 11.25 – 10.91 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.04 – 6.95 (m, 3H), 6.90 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.42 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 3.86 (a d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (a d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 3.21 – 2.97 (m, 8H), 2.90 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.71 (a dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 5H), 1.88 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.42 (m, 1H)
I-647	816.4	12.19 – 12.07 (m, 1H), 10.90 (s a, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.87 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.40 (s a, 4H), 3.26 – 2.97 (m, 10H), 2.91 (s a, 3H), 2.74 – 2.56 (m, 4H), 2.40 – 2.14 (m, 3H), 1.98 – 1.73 (m, 4H), 1.62 – 1.43 (m, 1H)
I-649	830.1	12.35 – 12.05 (m, 1H), 11.24 – 10.96 (m, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.44 (s, 1H), 7.04 – 7.01 (s, 1H), 6.99 – 6.98 (m, 1H), 6.97 – 6.94 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.55 – 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.17 – 6.11 (m, 1H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 3.71 – 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 3H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.87 – 2.85 (s, 1H), 2.76 – 2.69 (m, 1H), 2.65 – 2.62 (m, 1H), 2.62 – 2.59 (m, 1H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 2.29 – 2.24 (s, 1H), 2.09 – 2.06 (m, 3H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 2H)
I-658	747.6	12.28 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.88 – 8.83 (m, 1H), 8.05 (a dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.90 (s a, 2H), 6.21 (s a, 1H), 5.37 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.37 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.27 (a d, *J* = 10.8 Hz, 6H), 3.14 – 3.00 (m, 3H), 2.94 – 2.87 (m, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.64 (a d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.40 (s a, 1H), 2.29 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.07 – 2.00 (m, 4H)
I-660	837.1	12.27 – 12.12 (m, 1H), 10.91 – 10.77 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 7.10 – 6.98 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.50 – 6.42 (m, 1H), 6.24 – 6.12 (m, 2H), 5.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 6H), 3.12 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 4H)
I-661	807.0	12.18 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 6.93 (a dd, *J* = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 6.87 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 2H), 4.43 – 4.27 (m, 6H), 3.69 – 3.55 (m, 4H), 3.30 (s a, 3H), 3.25 – 3.03 (m, 6H), 3.01 – 2.92 (m, 3H), 2.82 – 2.65 (m, 4H), 2.57 (a dd, *J* = 3.6, 17.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 4H)
I-663	777.3	10.89 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.24 – 2.96 (m, 6H), 2.95 – 2.81 (m, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 7H)
I-666	760.5	12.13 (s, 1H), 11.11 – 11.02 (m, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz,

		1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 – 6.11 (m, 1H), 5.30 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.60 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H), 3.20 – 2.97 (m, 7H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.14 (m, 3H), 2.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 4H), 1.89 – 1.85 (m, 1H)
I-667	762.3	11.91 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.48 – 7.24 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 4H), 6.95 (dd, *J* = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.22 – 2.97 (m, 7H), 2.93 – 2.78 (m, 3H), 2.76 – 2.53 (m, 4H), 2.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 7H), 1.95 – 1.72 (m, 3H), 1.65 – 1.40 (m, 1H)
I-674	806.6	12.20 (s, 1H), 11.18 – 11.02 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.21 – 3.02 (m, 6H), 2.96 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.64 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 6H)
I-804	752.1	11.99 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22 - 2.94 (m, 6H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 2.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 2H).
I-806	830.3	12.19 - 12.10 (m, 1H), 11.16 - 11.05 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 5.39 (a dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 5H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.60 (s a, 1H), 2.38 (s a, 1H), 2.27 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)
I-675	811.1	12.09 - 12.01 (m, 1H), 10.58 - 10.50 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 6.12 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 4H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.40 - 2.19 (m, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H)
I-809	812.1	12.19 - 12.07 (m, 1H), 10.60 - 10.45 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 4.30 (s, 3H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 3.14 - 3.01 (m, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (s a, 4H), 2.35 - 2.26 (m, 2H)
I-812	755.3	1.40 - 1.65 (m, 1 H) 1.69 - 1.80 (m, 1 H) 1.81 - 1.98 (m, 8 H) 2.03 (a d, *J* = 7.6 Hz, 3 H) 2.15 (s a, 4 H) 2.56 (a d, *J* = 2.4 Hz, 3 H) 2.80 (t a, *J* = 9.2 Hz, 4 H)

		2.97 - 3.19 (m, 8 H) 3.81 (s, 4 H) 4.23 - 4.50 (m, 2 H) 5.11 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 6.38 (s a, 1 H) 6.57 (a d, *J* = 14.0 Hz, 1 H) 6.67 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 10.76 - 10.93 (m, 1 H) 12.03 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1 H)
I-816	746.3	12.12 (s, 1H), 11.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H)
I-817	757.4	11.98 (s a, 1H), 10.98 - 10.37 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.76 (dd, *J* = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 - 6.07 (m, 1H), 5.50 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.24 - 2.95 (m, 6H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.26 (s a, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 5H), 1.96 - 1.87 (m, 4H)
I-818	907.2	12.20 - 12.08 (s, 1H), 10.95 - 10.72 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.63 - 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 2H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (s, 6H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (s, 3H), 2.67 - 2.65 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (s, 1H), 2.39 – 2.34 (s, 3H), 2.29 – 2.25 (s, 1H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 2H)
I-823	804.7	12.42 - 11.82 (m, 1H), 11.34 - 10.69 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 6H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 6H)
I-824	854.0	12.18 - 12.07 (m, 1H), 10.92 - 10.81 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 2H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 3.21 - 3.12 (m, 3H), 3.07 (s a, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H)
I-827	776.6	12.03 (s a, 1H), 11.11 (s a, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 5H), 6.50 (s a, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.38 (a dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 3.62 (td, J = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.27 (a d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.22 - 2.98 (m, 6H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.38 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.27 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.99 (s a, 4H)
I-839	776.6	12.03 (s a, 1H), 11.11 (s a, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 5H), 6.50 (s a, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 3.62 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.27 (a

		d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.22 - 2.98 (m, 6H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.38 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.27 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.99 (s a, 4H)
I-831	786.1	12.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.59 - 6.46 (m, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 3.02 - 2.94 (m, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.83 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H)
I-833	792.2	1.0 - 1.0 (m, 3 H), 1.0 - 1.1 (m, 3 H), 1.9 - 2.0 (m, 6 H), 2.2 - 2.3 (m, 1 H), 2.4 - 2.4 (m, 1 H), 2.7 (s a, 1 H), 2.8 - 2.8 (m, 1 H), 2.9 - 2.9 (m, 2 H), 2.9 - 3.0 (m, 2 H), 3.0 - 3.2 (m, 6 H), 3.2 (s a, 2 H), 3.6 - 3.7 (m, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 4.4 - 4.4 (m, 2 H), 5.3 - 5.4 (m, 1 H), 6.1 - 6.2 (m, 1 H), 6.6 - 6.6 (m, 1 H), 6.9 - 6.9 (m, 1 H), 7.0 - 7.0 (m, 3 H), 7.3 - 7.3 (m, 1 H), 7.3 - 7.4 (m, 1 H), 7.5 - 7.6 (m, 1 H), 8.4 - 8.5 (m, 1 H), 11.0 - 11.2 (m, 1 H), 12.1 - 12.3 (m, 1 H)
I-836	837.2	10.85 (s a, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.27 (s a, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 13.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 3H), 4.34 (s a, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.38 (a d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 9H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.82 (ddd, *J* = 5.2 13.2, 17.6 Hz, 1H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.94 (dq, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H)
I-837	772.1	12.20 - 12.04 (m, 1H), 11.16 - 10.89 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.70 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 5H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.09 - 0.96 (m, 6H)
I-838	764.3	12.29 - 12.09 (m, 1H), 10.97 - 10.70 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.84 (s a, 1H), 6.72 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 5.27 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.34 (s a, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 6H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 3H), 2.56 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (dq, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H)
I-839	819.2	12.19 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.26 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 6.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.26 - 3.01 (m, 6H), 2.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 5H)
I-840	817.3	12.16 - 12.06 (m, 1H), 10.58 - 10.45 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.39 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H),

		3.25 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 6H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.03 (a d, *J* = 9.2 Hz, 6H), 1.97 - 1.73 (m, 4H), 1.59 - 1.44 (m, 1H)
I-841	814.1	12.22 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 11.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.23 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.77 (m, 5H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.03 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H)
I-842	811.5	12.34 - 12.08 (m, 1H), 10.68 - 10.40 (m, 1H), 8.60 - 8.32 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.37 (a d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.31 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 6H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.76 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s a, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 4H)
I-843	726.1	12.01 - 11.73 (m, 1H), 11.01 - 10.60 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.50 - 6.45 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 6H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 6H), 1.86 (s, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 1H)
I-844	732.1	12.19 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 19.6 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H)
I-847	888.3	11.98 - 11.88 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 - 6.47 (m, 2H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 6.12 - 6.07 (m, 1H), 4.36 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 4.27 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 3H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 6H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 8H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.00 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H)
I-848	824.6	12.33 - 11.98 (m, 1H), 11.18 - 10.63 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.8, 13.2 Hz, 3H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.28 - 6.10 (m, 2H), 5.45 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.27 (m, 5H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 3.12 - 2.95 (m, 9H), 2.82 - 2.82 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H)
I-850	804.2	12.13 (s a, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s a, 1H), 4.42 - 4.33

		(m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (a d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.67 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 7H), 2.96 (dt, *J* = 6.4, 12.8 Hz, 2H), 2.78 (t a, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (s a, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-852	806.2	12.19 (s, 1H), 11.22 - 10.92 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 5H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 4H)
I-853	802.5	12.24 - 12.03 (m, 1H), 11.09 (a d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 6.38 (s a, 1H), 6.14 (s a, 1H), 5.37 (a dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (a d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.26 (a d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 6H), 2.78 - 2.55 (m, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 4H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (s a, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)
I-854	785.4	11.60 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.22 - 6.15 (m, 2H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.97 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.57 (m, 4H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.98 (s, 4H)
I-856	749.2	12.07 - 11.94 (m, 1H), 10.91 - 10.76 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 6H), 2.99 - 2.91 (m, 7H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.02 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H)
I-857	820.2	12.22 - 12.14 (m, 1H), 10.88 - 10.82 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.67 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 6.20 - 6.14 (m, 1H), 5.11 (a d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 6H), 2.85 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.28 (a dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 6H)
I-860	791.3	12.20 - 12.11 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (a dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (s a, 1H), 6.18 - 6.11 (m, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.66 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 6H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.35 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.20 (a dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 2.02

		(dt, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)
I-861	820.5	12.21 - 11.99 (m, 1H), 10.78 - 10.59 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 3H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.28 - 3.12 (m, 9H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H)
I-863	730.3	12.20 (s a, 1H), 11.05 (s a, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.48 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.18 (s a, 1H), 5.70 (dd, *J* = 5.2, 11.6 Hz, 1H), 4.36 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.48 (a d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 6H), 2.92 - 2.80 (m, 4H), 2.73 (s a, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.39 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 4H)
	810.2	12.27 - 12.06 (m, 1H), 11.17 - 10.93 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 3.61 (td, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 8H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.37 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 2H)
I-864	921.0	10.99 - 10.70 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.71 - 6.57 (m, 2H), 6.31 - 6.13 (m, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.23 - 2.92 (m, 12H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H)
I-865	855.3	11.00 - 10.66 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.31 - 6.13 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.14 (dd, *J* = 3.2, 6.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 5.2, 12.8, 18.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H)
I-866	867.5	11.16 - 10.39 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.14 (m, 4H), 6.78 - 6.53 (m, 4H), 6.28 - 6.12 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.40 (s a, 4H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.09 (s a, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 5.2, 12.8, 17.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (dq, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H)
I-867	851.4	10.85 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 3.17 - 2.92 (m, 12H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 1H)
I-868	838.3	10.85 (s a, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.13 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.69 - 6.56 (m, 2H),

		6.27 (s a, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.37 (a d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.37 (a d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.18 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 10H), 2.81 (ddd, *J* = 5.2, 12.8, 17.6 Hz, 1H), 2.56 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.37 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.29 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.12 (m, 1H)
I-869	811.1	12.14 (td, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 11.32 - 10.81 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.30 (m, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 6H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 6H), 1.78 - 1.41 (m, 4H)
I-870	800.1	12.38 - 11.84 (m, 1H), 11.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.17 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 2.96 (m, 6H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.77 - 2.60 (m, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H)
I-871	786.7	0.70 - 0.78 (m, 4 H) 1.91 - 2.04 (m, 6 H) 2.15 - 2.37 (m, 4 H) 2.23 - 2.30 (m, 1 H) 2.63 - 2.75 (m, 3 H) 2.83 - 2.92 (m, 3 H) 3.00 - 3.19 (m, 6 H) 3.25 (a d, *J* = 12.0 Hz, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 4.38 (s a, 1 H) 4.58 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1 H) 5.37 (a dd, *J* = 12, 5.2 Hz, 1 H) 6.13 - 6.20 (m, 1 H) 6.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H) 6.89 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 6.82 (a d, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 3 H) 10.96 - 11.20 (m, 1 H) 12.03 - 12.23 (m, 1 H)
I-872	793.5	12.20 - 12.09 (m, 1H), 11.13 - 11.06 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.95 (s, 6H), 6.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.90 - 3.58 (m, 7H), 3.27 - 3.00 (m, 11H), 2.98 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 6H)
I-873	789.1	12.23 - 11.96 (m, 1H), 11.28 - 10.89 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.94 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 5H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 6H), 3.01 - 2.86 (m, 4H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)
I-874	888.2	11.95 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.25 (s, 6H), 3.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 6H)
I-877	852.0	12.25 - 12.05 (m, 1H), 10.93 - 10.75 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.73 – 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 – 6.55 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 2H), 5.16 – 5.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.36 (m, 2H), 4.35 – 4.33 (m, 1H), 4.31

		- 4.24 (m, 2H), 3.84 – 3.80 (s, 3H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 5H), 3.13 – 3.08 (s, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.09 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 1H)
I-878	776.1	12.19 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.21 - 6.17 (m, 1H), 5.45- 5.36 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz), 4.56-4.38 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.40-2.84 (m, 14H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.10-0.98 (m, 6H)
I-879	824.6	12.20 – 11.86 (m, 1H), 11.16 – 11.02 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 3H), 6.94 – 6.88 (m, 1H), 6.51 (s a, 1H), 5.45 – 5.33 (m, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 16.4 Hz, 6H), 3.31 – 3.25 (m, 7H), 3.25 – 2.98 (m, 10H), 2.97 – 2.83 (m, 5H), 2.82 – 2.54 (m, 4H), 2.21 – 1.71 (m, 10H), 1.58 – 1.42 (m, 1H), 1.07 (t a, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (a dd, *J* = 6.8, 14.4 Hz, 3H)
I-880	849.3	12.11 - 11.82 (m, 1H), 11.00 - 10.59 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 6.62 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 2H), 5.11 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 6H), 2.97 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.68 (a d, *J* = 9.2 Hz, 5H), 2.56 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (s a, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.90 (m, 4H)
I-881	924.2	11.12 - 11.07 (m, 1H), 8.56 - 8.38 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 3H), 6.92 - 6.86 (m, 3H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 4.42 (s a, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 6H), 3.02 - 2.95 (m, 8H), 2.91 - 2.87 (m, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 1H).
I-882	811.2	12.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 3H), 4.27 (s, 3H), 3.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 3.04 - 2.94 (m, 5H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)
I-883	825.4	12.18 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.58 - 10.49 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 4H), 7.08 - 6.98 (m, 3H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.25 (a d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 3.20 - 3.00 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 2H)
I-884	708.4	12.14 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.39 (s a, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.23 - 2.98 (m, 6H), 2.82 (t a, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.37 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m,

		2H), 2.18 - 2.15 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.03 (dt, *J* = 4.4, 9.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 5H)
I-885	745.1	12.18 – 12.10 (s, 1H), 10.59 – 10.49 (s, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (s, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.41 – 6.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.18 – 6.13 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.32 – 4.29 (s, 3H), 3.93 – 3.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.40 – 3.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 6H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.79 – 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (s, 1H), 2.20 - 2.16 (m, 3H), 2.09 – 2.06 (m, 3H), 2.04 – 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 2H)
I-887	903.1	12.30 - 11.88 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.27 - 6.22 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 5.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 4H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.70 - 1.48 (m, 3H)
I-888	810.3	12.18 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.23 - 2.93 (m, 8H), 2.76 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 2.17 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.93 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 3H), 1.43 (c, *J* = 10.8 Hz, 2H)
I-889	800.3	11.39 - 11.31 (m, 1H), 11.16 - 11.03 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 6H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.88 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 5.6 Hz, 4H)
I-890	787.2	13.71 – 13.50 (s, 1H), 11.19 – 11.02 (s, 1H), 8.13 – 8.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.78 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (s, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.23 – 6.15 (m, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 3.79 – 3.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.72 – 3.68 (s, 3H), 3.68 – 3.64 (m 1H), 3.62- 3.59 (m, 1H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.65 – 3.60 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.04 – 2.00(m, 2H), 1.99 – 1.94(m, 3H)
I-897	750.0	12.06 - 11.95 (m, 1H), 10.93 - 10.77 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 9H), 2.99 - 2.90 (m, 4H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.02 (d, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H).
I-898	774.6	12.21 - 12.02 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H),

		5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 6H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 6H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 0.98 (c, *J* = 7.2 Hz, 3H)
I-899	802.2	12.28 - 11.98 (m, 1H), 11.26 - 10.92 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 3.16 - 3.03 (m, 5H), 2.99 - 2.82 (m, 5H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.01 - 0.95 (m, 5H)
I-900	804.3	12.29 - 12.05 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 5H), 3.24 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 3.16 - 3.03 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 2.76 - 2.55 (m, 3H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 5H), 1.08 - 0.98 (m, 6H)
I-901	802.5	12.13 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 4H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)
I-903	910.3	12.11 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 11.12 - 11.04 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.06 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.30 (s a, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 5H), 3.25 - 3.15 (m, 9H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 6H), 2.67 (s a, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H)
I-905	855.9	12.33 – 12.20 (m, 1H), 10.90 – 10.81 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 5.6, 20.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 3H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.06 (s, 6H), 3.02 – 2.92 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.56 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.93 (c, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H).
I-907	822.1	12.16 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 6.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 5.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (c, J = 7.2 Hz, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.05 (s, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 1H)
I-906	888.7	11.70 (s, 1H), 11.16 - 11.05 (m, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.05 (s, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (t, J =

		5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.75 (s, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H)
I-910	792.3	11.90 (s a, 1H), 11.25 - 10.95 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (t a, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.28 (a d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 6H), 3.00 - 2.87 (m, 5H), 2.80 - 2.54 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 6H), 1.95 - 1.77 (m, 5H)
I-911	835.4	12.02 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (s a, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.47 (s a, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 4H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 6H), 2.84 (t a, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.27 (s a, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.98 (s a, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)
I-912	730.4	12.14 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.02 - 7.74 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 1H), 6.41 - 6.36 (m, 2H), 6.19 - 6.13 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 6H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 4.4, Hz, 2H), 2.19 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.99 (s, 2H)
I-915	770.3	11.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 3H), 4.33 (s, 3H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.04 (s, 4H)
I-916	800.1	11.59 (s, 1H), 11.17 - 10.98 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66 - 3.50 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.74 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.31 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 5H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H)
I-917	800.4	11.59 (s, 1H), 11.17 - 11.00 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 5H), 1.08 - 1.01 (m, 3H)
I-918	773.0	12.02 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 1H),

		5.54 - 5.42 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.29 - 3.07 (m, 6H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 4H)
I-921	789.6	12.42 - 12.08 (m, 1H), 11.22 - 10.97 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 7.07 - 6.84 (m, 4H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 5H), 3.27 (a d, J = 11.2 Hz, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 5H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (a d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.20 (s a, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 5H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)
I-922	758.3	12.25 - 12.14 (m, 1H), 11.11 - 10.97 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.18 (s a, 1H), 5.70 (dd, *J* = 4.8, 11.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 3.68 (a d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 4H), 2.39 (s a, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.08 - 1.00 (m, 6H)
I-923	758.3	12.20 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.20 - 6.14 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.34 - 4.30 (m, 3H), 3.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 6H), 2.99 - 2.87 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 4H), 1.08 - 0.99 (m, 6H)
I-924	772.4	12.32 - 11.94 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.32 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 2.99 (m, 6H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)
I-925	826.1	12.33 - 12.09 (m, 1H), 10.84 - 10.71 (m, 1H), 7.83 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.58 (s a, 2H), 3.27 (s a, 6H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H).
I-926	822.1	12.44 - 11.93 (m, 1H), 10.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.93 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 6H), 3.06 (s, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 1H)
I-932	830.3	11.20 - 10.95 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 5.37 (a dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.39 (s a, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.26 (a d,

		J = 11.6 Hz, 2H), 3.00 (a d, *J* = 9.6 Hz, 6H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.45 (a d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (a d, *J* = 7.6 Hz, 4H)
I-933	816.4	12.15 - 11.99 (m, 1H), 10.41 - 10.23 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 6.0, 16.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.70 - 6.64 (m, 2H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 4.37 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.29 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 - 3.51 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 4H)
I-934	783.4	12.27 - 12.12 (m, 1H), 10.62 - 10.42 (m, 1H), 8.61 - 8.38 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 4.36 (a d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.34 (s a, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H)
I-935	759.3	12.24 - 12.09 (m, 1H), 11.21 - 10.92 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 6.34 - 6.24 (m, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.19 - 3.01 (m, 6H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.38 (s a, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 8H), 1.71 - 1.61 (m, 2H).
I-936	804.2	δ (ppm) = 11.8 – 11.69 (s, 1H), 11.13 – 11.06 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.33 - 6.25 (s, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.58 – 3.55 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.250- 3.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 2H)
I-937	804.4	11.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 11.27 - 11.08 (m, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.20 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.50 - 5.40 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 3.84 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.36 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.04 (d, J = 11.2 Hz, 2H)
I-938	887.7	12.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 11.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 5H), 3.21 - 3.14 (m, 6H), 3.10 - 3.05 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 3H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 5H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 4H), 1.06 - 0.98 (m, 6H)
I-945	837.3	12.17 - 12.07 (m, 1H), 10.91 - 10.81 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 6.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.16 - 6.09 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),

		4.41 - 4.25 (m, 5H), 3.94 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.26 - 3.00 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 4H), 2.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.76 (m, 5H)
I-946	810.3	12.17 (s, 1H), 10.89 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.34 - 4.32 (m, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 4H).
I-947	836.4	0.58 - 0.80 (m, 4 H) 2.01 (a d, J = 2.4 Hz, 4 H) 2.18 (a dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1 H) 2.24 - 2.39 (m, 4 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 2.80 - 2.93 (m, 3 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.15 (s a, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 2 H) 4.23 - 4.43 (m, 9 H) 6.11 - 6.25 (m, 2 H) 6.99 - 7.11 (m, 4 H) 7.37 - 7.44 (m, 2 H) 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.64 (a d, J = 8.0 Hz, 2 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 12.03 - 12.15 (m, 1 H).
I-950	852.3	12.24 - 12.07 (m, 1H), 10.86 (s a, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 2H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.10 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.21 (a d, *J* = 3.6 Hz, 4H), 3.18 - 3.03 (m, 9H), 2.98 (c, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.82 (ddd, *J* = 5.2, 13.2, 17.6 Hz, 1H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (s a, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 1H)
I-974	734.1	13.83 - 13.42 (m, 1H), 11.22 - 10.90 (m, 1H), 7.86 (s a, 1H), 7.36 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 4H), 6.91 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (s a, 1H), 5.37 (a dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 5H), 3.27 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 2.80 - 2.60 (m, 3H), 2.39 (s a, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 5H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)
I-992	748.4	12.28 - 11.92 (m, 1H), 11.38 - 10.52 (m, 1H), 7.62 (a d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (a d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (s a, 6H), 3.12 (s a, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.90 (s a, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.64 (a d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.61 (s a, 1H), 2.04 (a d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.96 (s a, 6H), 1.77 (a d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.67 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.06 (m, 1H)
I-989	774.4	12.49 - 11.89 (m, 1H), 11.30 - 10.58 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 3H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 5H), 3.28 - 3.17 (m, 5H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.69 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 5H), 1.06 - 0.99 (m, 6H)
I-988	837.5	12.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 5H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 4H), 2.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.81 (d, *J* =

		11.4 Hz, 2H)
I-987	837.6	10.98 - 10.77 (m, 1H), 8.11 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.12 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 1H), 6.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.30 (a d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 9H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.29 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.89 (s a, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 3H)
I-986	807.7	12.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 6.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 5H), 3.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 2.91 (m, 9H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 5H)
I-985	786.4	11.97 - 11.90 (m, 1H), 10.96 - 10.84 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 4H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 6H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H)
I-982	802.3	11.97 - 11.89 (m, 1H), 11.15 - 11.05 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 3H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.68 (s a, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.37 (s a, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 5H), 0.76 - 0.69 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).
I-976	808.5	12.20 - 12.10 (m, 1H), 10.80 (s a, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 4H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 6.46 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 6.12 (s a, 1H), 5.87 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (a d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.58 (t a, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (s a, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 3.01 (a d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (a d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.55 (a d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.10 (td, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H)
I-975	838.2	13.92 - 13.58 (m, 1H), 11.09 (s a, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.90 (s a, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.8, 13.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 4H), 6.23 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 5H), 3.20 - 3.07 (m, 8H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 8H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
I-973	840.3	12.13 - 12.03 (m, 1H), 11.21 - 11.03 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.25 - 6.15 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 4.36 (c, J = 7.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 4H), 2.83

		- 2.59 (m, 4H), 2.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 6H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H)
I-970	834.4	12.12 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 2H), 6.73 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.46 (s a, 1H), 6.24 - 6.17 (m, 1H), 6.16 - 6.11 (m, 1H), 5.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (a d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.34 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.30 (s a, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.01 (m, 6H), 2.98 (c, J = 6.8 Hz, 3H), 2.92 (s a, 1H), 2.89 (s a, 1H), 2.86 (a d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.33 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.26 (s a, 1H), 2.23 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 4H)
I-969	865.4	12.27 - 12.04 (m, 1H), 10.99 - 10.76 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 6.39 (a d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 2H), 5.34 - 5.28 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 6H), 3.00 - 2.95 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 4H), 2.33 (s a, 2H), 2.26 (s a, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 3H)
I-967	807.4	12.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 7.61 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.02 (m, 8H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.58 (td, J = 4.0, 17.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.09 (dt, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 5H)
I-966	807.3	12.25 - 12.12 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 2H), 6.16 (s a, 1H), 5.97 - 5.68 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.26 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 6H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.10 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 5H)
I-963	771.4	13.85 - 13.70 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.63 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 2.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 6H)
I-962	775.3	13.81 (s a, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.00 (s a, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (s a, 1H), 5.36 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.37 (a d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.25 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 5H).
I-961	803.4	12.24 - 12.09 (m, 1H), 10.84 - 10.68 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (s a, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 6.56 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.66 (s a, 1H), 3.58 (s a, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 6H), 3.00 -

		2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.75 (a d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (s a, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 1.94 - 1.84 (m, 5H)
I-711	865.1	12.25 - 12.14 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 6H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 6H), 0.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 0.72 (s, 2H)
I-716	864.3	11.97 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.71 (s a, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 2H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 4H), 6.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.04 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 3.08 - 2.81 (m, 12H), 2.68 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H).
I-717	834.3	13.72 (s a, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 6.65 - 6.53 (m, 2H), 6.23 (s a, 1H), 5.09 (a d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.38 (a d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.26 (td, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (t a, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.25 (s a, 6H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 6H), 2.57 (s a, 1H), 2.37 (s a, 2H), 2.30 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 2H)
I-718	704.3	14.15 - 13.50 (m, 1H), 10.81 (s a, 1H), 8.24 (s a, 1H), 8.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.24 (a d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.38 (a d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.49 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.52 (s a, 1H), 2.37 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s a, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 4H)
I-719	735.3	13.61 (s a, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.84 (s a, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.91 (m, 6H), 6.26 - 6.14 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.36 (a d, *J* = 20.0 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 2.66 (ddd, *J* = 5.2, 12.0, 17.2 Hz, 1H), 2.52 (s a, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 4H)
I-706	798.5	12.14 - 11.85 (m, 1H), 11.79 - 10.68 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 6.11 - 6.05 (m, 1H), 5.45 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 6H), 4.27 (s a, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.39 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.25 (a dd, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.06 (a d, *J* = 5.2 Hz, 1H)

I-714	747.4	13.81 - 13.66 (m, 1H), 10.85 - 10.75 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.27 - 6.16 (m, 1H), 4.62 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.37 (a d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.10 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 5H), 2.48 (s, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 4H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 3H)
I-715	868.3	12.25 - 12.08 (m, 1H), 10.84 (s a, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (a dd, *J* = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 3H), 6.22 - 6.11 (m, 3H), 4.90 (a d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.28 (s a, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 5H), 3.97 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 5H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.56 (s a, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H)
I-709	888.4	12.34 - 11.93 (m, 1H), 10.90 - 10.78 (m, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.77 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 3H), 7.02 - 6.71 (m, 3H), 6.44 - 6.30 (m, 1H), 6.19 - 6.07 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.21 - 2.99 (m, 8H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 4H)
I-705	758.3	12.24 - 12.09 (m, 1H), 11.29 - 10.92 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.14 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.45 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.33 - 6.27 (m, 1H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.36 (a d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.64 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 6H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 2.27 (a dd, *J* = 4.8, 6.8 Hz, 1H), 2.21 (a d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.08 (a d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 2.01 - 1.95 (m, 6H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.23 (s, 2H)
I-713	763.4	13.74 - 13.46 (m, 1H), 10.88 - 10.77 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 6H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.38 (s a, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 6H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.24 (s a, 4H)
I-703	842.2	11.14 - 11.03 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 5H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.90 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.19 (td, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.34 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 2.79 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.71 (a dd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 8H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H)
I-704	797.3	12.10 (s a, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.84 (s a, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.25 - 6.09 (m, 2H), 4.37 (a d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 4.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 4H), 3.27 - 3.03 (m, 6H), 3.02 - 2.90 (m, 5H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.11 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H)

I-710	887.4	12.25 - 12.02 (m, 1H), 10.93 - 10.60 (m, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.00 - 6.79 (m, 3H), 6.44 - 6.37 (m, 1H), 6.26 - 6.08 (m, 2H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.68 - 3.53 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.23 - 3.01 (m, 6H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 4H)
I-712	839.3	12.21 (a d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 10.89 - 10.82 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (t a, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s a, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.20 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.38 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 6H), 3.12 (s a, 6H), 3.03 - 2.97 (m, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.57 (s a, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H).
I-735	834.2	12.18 - 11.81 (m, 1H), 10.94 - 10.72 (m, 1H), 8.44 - 8.29 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.21 - 2.99 (m, 8H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.55 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H)
I-737	791.3	12.08 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 2.4, 5.2 Hz, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.90 (m, 4H), 2.85 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.09 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 5H), 1.82 - 1.70 (m, 5H), 1.60 - 1.40 (m, 1H)
I-762	856.3	12.26 - 12.19 (m, 1H), 10.91 - 10.85 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.39 (a dd, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.20 - 6.14 (m, 1H), 5.31 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (t a, J = 6.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 4H), 2.89 - 2.81 (m, 4H), 2.58 - 2.56 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 3H), 1.81 (a d, J = 10.4 Hz, 2H)
I-763	820.4	12.17 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.85 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.8, 10.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (s a, 1H), 6.72 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.20 (a d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.29 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (a d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 3H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (s a, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.81 (s a, 1H), 2.57 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.34 (s a, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 8.8, 12.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 5H)

I-764	877.4	12.38 - 11.84 (m, 1H), 11.00 - 10.65 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.60 - 6.49 (m, 3H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.01 (m, 6H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 4H), 2.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 0.79 - 0.63 (m, 4H)
I-765	851.2	11.56 - 11.52 (m, 1H), 11.13 - 11.10 (m, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 5.93 - 5.89 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.13 (s a, 6H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (a d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H).
I-766	750.3	13.81 - 13.43 (m, 1H), 10.91 - 10.63 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 3H), 6.62 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 6.25 - 6.15 (m, 1H), 5.87 - 5.79 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.29 (s a, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.61 (t a, J = 4.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 5H)
I-767	887.4	12.19 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.86 - 10.76 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 2H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 2H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 5.86 - 5.79 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.80 (s, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.27 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.70 (s a, 4H), 2.59 (a d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.54 (s a, 3H), 2.36 (s a, 1H), 2.26 (s a, 1H), 2.11 (a d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.83 (m, 1H)
I-768	863.4	12.27 (s, 1H), 10.95 - 10.73 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.17 (dd, J = 14.0, 15.6 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.20 - 2.94 (m, 12H), 2.81 (ddd, J = 5.2, 13.2, 17.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H)
I-769	814.3	12.33 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (a dd, J = 1.8, 14.8 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 3H), 4.33 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 3.65 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 3.19 (s a, 2H), 3.05 (s a, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.59 (td, J = 4.0, 17.2 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.11 (qd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 5H)

I-770	873.4	12.28 - 12.20 (m, 1H), 10.93 - 10.87 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.33 - 6.22 (m, 2H), 5.95 - 5.88 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 11H), 3.18 (s, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.72 (s, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H)
I-771	804.3	12.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 2.0, 14.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 3H), 3.04 (s, 5H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.66 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 2.35 - 2.25 (m, 2H)
I-772	841.2	12.34 - 12.01 (m, 1H), 10.91 - 10.68 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.52 - 6.45 (m, 3H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 6.14 (a d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.08 - 6.03 (m, 1H), 4.36 (c, J = 7.2 Hz, 4H), 4.29 (s a, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.97 (a d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 3H)
I-773	842.4	12.20 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.82 - 10.76 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 3H), 6.18 - 6.12 (m, 1H), 6.05 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 3H), 3.64 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 3H), 3.09 (a d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (a d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.82 (s a, 3H)
I-774	818.3	12.27 - 12.08 (m, 1H), 10.95 - 10.73 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.22 - 6.14 (m, 2H), 5.29 - 5.24 (m, 1H), 4.37 (t a, J = 6.8 Hz, 3H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 4H), 3.06 - 2.94 (m, 6H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 5H), 1.78 - 1.72 (m, 2H).
I-775	838.3	12.25 - 12.17 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 0.4, 12.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.77 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.64 (a d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.39 (s a, 1H), 4.33 (a d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 3H), 3.25 (s a, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 4H), 3.00 - 2.83 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 2H)

I-776	839.3	12.2 - 12.1 (m, 1H), 10.90 (s a, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s a, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 5.01 (dd, J = 5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.41 (s a, 4H), 3.19 - 3.05 (m, 9H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H).
I-777	853.5	12.42 - 12.10 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.09 - 6.91 (m, 5H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 6H), 3.22 - 2.88 (m, 12H), 2.86 - 2.55 (m, 8H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 9H)
I-778	857.0	12.34 - 12.13 (m, 1H), 10.93 - 10.77 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 2H), 5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 2.98 (c, J = 7.2 Hz, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-779	811.3	12.24 - 12.16 (m, 1H), 10.86 - 10.79 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.20 (s, 6H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H)
I-780	922.4	12.18 - 12.11 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (a d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.62 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.17 - 6.11 (m, 1H), 5.10 (a d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 8H), 3.14 - 3.00 (m, 6H), 2.81 (ddd, J = 5.2, 13.2, 17.6 Hz, 1H), 2.68 (a d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.56 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.28 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)
I-781	461.3[b]	12.19 - 12.10 (m, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.88 (a d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, 1H), 5.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 3H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 8H), 3.08 (a d, J = 19.2 Hz, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.68 (a d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.56 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H).
I-782	859.4	12.18 - 12.06 (m, 1H), 10.83 (s a, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.61 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 2H), 4.74 (ddd, J = 5.2, 7.6, 12.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.64 (t a, J = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 6H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.53 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s a, 2H), 2.26 (a d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.17 (a dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s a, 4H)

I-783	877.3	12.23 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.85 (s a, 1H), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (s a, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 3H), 6.66 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 3.83 (s, 4H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.12 (s a, 6H), 3.07 - 2.94 (m, 5H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.54 (a d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 3H), 2.18 (a dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 1.99 (s a, 5H)
I-784	877.4	12.20 (s a, 1H), 10.83 (s a, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s a, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.31 (a d, J = 20.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.10 (s a, 6H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.54 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 (a d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.96 (s a, 4H).
I-785	878.4	12.20 (a d, J = 0.8 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.63 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.18 - 6.12 (m, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.09 (a d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.06 (s a, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.54 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.35 (a d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.18 (dt, J = 8.8, 12.8 Hz, 1H), 2.02 (a d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.96 (s a, 4H)
I-1094	775.3	12.28 (s a, 1H), 11.13 - 11.06 (m, 1H), 8.84 (s a, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.49 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (a d, J = 3.2 Hz, 2H), 6.20 (s a, 1H), 5.37 (a dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (a d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 6H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 5H), 2.71 (a d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.65 (s a, 1H), 2.60 (s a, 1H), 2.39 (s a, 1H), 2.27 (s a, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.07 - 0.99 (m, 6H)
I-1095	872.3	12.34 - 12.02 (m, 1H), 11.00 - 10.53 (m, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 2H), 6.20 - 6.07 (m, 1H), 5.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 4H), 3.21 - 3.01 (m, 8H), 2.92 - 2.77 (m, 4H), 2.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H)
I-1096	855.3	12.22 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 4H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.11 (s, 11H), 3.03 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.60 (m, 8H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 6H)
I-1097	821.3	12.31 - 11.92 (m, 1H), 10.86 (s a, 1H), 8.51 (s a, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.49 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.13 (m, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.44 (s a, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 9H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.82 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-1098	839.0	12.17 - 12.09 (m, 1H), 10.87 - 10.81 (m, 1H), 8.38 (s a, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.68 (d, J =

		8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.17 (m, 1H), 6.11 (s a, 1H), 5.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (a d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (t a, J = 5.2 Hz, 1H), 3.59 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49 (s a, 4H), 3.21 - 3.16 (m, 2H), 3.08 (s a, 6H), 2.99 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.57 (a d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H)
I-1099	839.3	12.31 - 11.92 (m, 1H), 10.86 (s a, 1H), 8.51 (s a, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.49 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.13 (m, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.44 (s a, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 9H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.82 (ddd, J = 5.2, 13.2, 18.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.94 (dq, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H)
I-110	776.4	12.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (*J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.83 (*J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.14 (s, 10H), 2.98 (c, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.01 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H).
I-1101	811.4	12.60 - 11.92 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 2H), 7.19 - 6.98 (m, 5H), 6.75 - 6.63 (m, 1H), 6.23 - 6.02 (m, 2H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 4H), 3.25 - 3.03 (m, 10H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.42 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H)
I-1102	775.4	12.42 - 12.09 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.82 (s a, 1H), 8.04 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.16 - 6.96 (m, 4H), 6.88 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (a d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 6H), 3.02 - 2.78 (m, 6H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 5H).
I-1103	894.7	12.26 - 12.18 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.80 *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 8H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 6H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 2H).
I-1104	775.4	12.16 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 2.12 - 1.83 (m, 6H)
I-1105	837.3	12.33 - 12.08 (m, 1H), 10.85 (s a, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 3H), 7.09 - 6.92 (m, 4H), 6.63 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.25 - 6.09 (m, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.48 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.21 - 2.94 (m, 8H), 2.79 - 2.59 (m, 6H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.32 (m, 3H).

I-1106	839.4	12.33 - 12.02 (m, 1H), 11.01 - 10.72 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.07 - 6.95 (m, 4H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (a d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.22 - 3.02 (m, 8H), 2.77 - 2.62 (m, 6H), 2.36 (s a, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.86 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 3H).
I-1107	939.4	12.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.57 - 6.42 (m, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 9H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H)
I-1108	799.5	12.02 (s, 1H), 10.46 - 10.41 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.36 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.12 (s, 10H), 2.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 5H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H).
I-1109	880.4	12.22 - 11.97 (m, 1H), 10.78 - 10.56 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.81 (t a, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s a, 8H), 3.10 - 3.02 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 5H), 2.74 - 2.62 (m, 5H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H).
I-1110	880.3	12.09 (s a, 1H), 10.46 (s a, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.90 (t a, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.25 - 2.99 (m, 12H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s a, 5H), 1.97 - 1.72 (m, 3H), 1.57 - 1.36 (m, 1H).
I-1111	911.4	12.46 - 11.98 (m, 1H), 10.71 - 10.33 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.49 - 7.23 (m, 2H), 7.09 - 6.89 (m, 2H), 6.75 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 6.07 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 4H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 8H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 4H), 2.36 - 2.24 (m, 2H).
I-1112	810.2	12.32 - 12.16 (m, 1H), 10.90 - 10.81 (m, 1H), 8.49 - 8.46 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 4H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 5H), 3.22 - 3.07 (m, 6H), 3.02 - 2.91 (m, 6H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 4H)
I-1113	902.5	12.34 - 11.88 (m, 1H), 10.66 - 10.24 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.26 - 6.05 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.24 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.16 (s, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.44 (s,

		3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.64 (s, 4H), 1.58 - 1.43 (m, 4H)
I-1114	838.4	12.33 - 12.07 (m, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.22 - 6.15 (m, 1H), 6.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.47 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 2H), 2.33 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 3H)
I-1115	879.4	12.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 5H), 3.81 (*J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.07 - 2.94 (m, 9H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 8H).
I-1116	851.2	12.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.57 - 6.42 (m, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 4H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 9H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H)
I-1117	895.3	12.34 - 12.14 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 5H), 6.66 (a d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.42 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.26 - 2.96 (m, 13H), 2.77 - 2.62 (m, 7H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 2H)
I-1118	859.4	12.10 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.20 (td, *J* = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.35 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 14H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H), 2.66 (s, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)
I-1119	775.4	12.36 - 12.14 (m, 1H), 10.99 - 10.79 (m, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 5H), 2.99 - 2.90 (m, 4H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H).
I-1120	847.3	12.26 - 11.86 (m, 1H), 11.15 - 10.65 (m, 1H), 8.81 - 8.69 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 1H), 7.08 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 6H), 3.14 (s a, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 3H), 2.09 - 1.84 (m, 6H).
I-1121	876.4	12.28 - 12.12 (m, 1H), 10.88 - 10.74 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 4H), 6.87 (s a, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.80 (a dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.41 (a d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.19 (s a, 2H), 3.10 (s a, 6H), 3.01 - 2.90 (m,

		3H), 2.71 (s a, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.26 (s a, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (a d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H).
I-1122	925.2	12.27 - 12.12 (m, 1H), 10.54 - 10.47 (m, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 4H), 7.46 - 7.23 (m, 2H), 7.05 - 6.89 (m, 2H), 6.70 - 6.57 (m, 1H), 6.26 - 6.06 (m, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 3.11 (s a, 6H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.78 (s a, 6H), 2.34 - 2.24 (m, 2H).
I-1123	939.2	12.31 - 12.18 (m, 1H), 10.59 - 10.46 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 2H), 4.44 - 4.33 (m, 4H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 3.48 (td, *J* = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 9H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.03 - 1.71 (m, 2H).
I-1124	810.3	12.49 - 12.04 (m, 1H), 10.90 - 10.77 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.10 - 6.98 (m, 4H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 6.23 - 6.08 (m, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 3H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 4H), 3.23 - 3.10 (m, 4H), 3.05 - 2.83 (m, 8H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 4H)
I-1125	859.4	12.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 1H), 6.24 - 6.07 (m, 2H), 4.84 - 4.54 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.14 - 3.04 (m, 3H), 3.03 - 2.90 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 4H).
I-1126	917.3	12.74 - 11.24 (m, 1H), 10.83 - 10.01 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.83 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 4H), 3.86 - 3.52 (m, 8H), 3.24 - 2.92 (m, 10H), 2.78 - 2.67 (m, 7H), 2.36 - 2.18 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 5H), 1.60 (a d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H)
I-1127	904.3	12.02 (s a, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 3H), 6.84 (s a, 1H), 6.20 (td, *J* = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 4.49 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 4H), 3.63 (a dd, *J* = 5.6, 11.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.01 (m, 7H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.62 (m, 6H), 2.00 - 1.62 (m, 8H), 1.54 - 1.10 (m, 8H)
I-1128	891.3	12.16 - 12.06 (m, 1H), 10.45 (s a, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.50 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (s a, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 4H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 5H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 4H)
I-1129	806.3	12.40 - 11.97 (m, 1H), 11.13 - 10.86 (m, 1H), 8.29 - 8.13 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 5H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (d,

		J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.28 - 6.09 (m, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 5H), 3.01 - 2.90 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.21 - 1.96 (m, 6H)
I-1130	893.2	12.27 - 12.17 (m, 1H), 10.89 - 10.76 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 5H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.22 - 6.09 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 5H), 2.35 - 2.15 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 4H), 1.47 - 1.21 (m, 7H)
I-1131	809.5	12.32 - 12.14 (m, 1H), 10.60 - 10.49 (m, 1H), 9.60 - 9.47 (m, 1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 5H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.27 - 6.14 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 3H), 3.14 - 2.93 (m, 8H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.11 (s a, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)
I-1132	802.7	1.43 (a d, J=11.6 Hz, 2 H) 1.63 (s a, 2 H) 1.75 (a d, J=7.8 Hz, 4 H) 1.84 - 2.02 (m, 4 H) 2.15 - 2.36 (m, 3 H) 2.60 - 2.75 (m, 5 H) 2.78 - 3.25 (m, 14 H) 3.50 - 3.72 (m, 2 H) 4.21 - 4.49 (m, 4 H) 5.68 (dd, J=11.8, 5.2 Hz, 1 H) 6.06 (s a, 1 H) 6.15 - 6.24 (m, 1 H) 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 6.78 - 6.88 (m, 1 H) 6.94 (s a, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.33 - 7.50 (m, 1 H) 7.67 - 7.79 (m, 1 H) 10.90 - 11.21 (m, 1 H) 11.94 (s a, 1 H)
I-1133	808.4	12.19 (a d, J = 2.8 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 4H), 3.92 (ddd, J = 5.2, 9.8, 12.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.49 (m, 6H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 8H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H)
I-1134	930.8	12.40 - 12.18 (m, 1H), 10.95 - 10.77 (m, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 6.94 (m, 4H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.43 (a d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 7H), 2.83 - 2.59 (m, 6H), 2.45 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 3H), 1.72 - 1.61 (m, 2H)
I-1135	894.3	12.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.78 - 7.58 (m, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 5H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 6H), 2.74 (s, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 3H), 2.20 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.84 (s, 5H), 1.45 - 1.35 (m, 4H), 1.30 (s, 2H)
I-1136	793.3	δ = 12.30 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 6.90 (m, 4H), 6.27 - 6.06 (m, 2H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 3.83 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 - 3.07 (m, 5H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.85 (m, 7H)
I-1137	807.2	12.22 - 12.13 (m, 1H), 10.97 (s a, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 - 7.69

		(m, 2H), 7.67 - 7.64 (m, 3H), 7.53 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (a dd, J = 6.4, 19.6 Hz, 1H), 6.89 (s a, 1H), 6.19 (a d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 5H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 6H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 4H), 2.06 - 2.01 (m, 2H)
I-1138	864.0	12.24 (a d, J = 8.1 Hz, 1H), 11.12 - 11.02 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 2H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (a d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.06 (s a, 6H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s a, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.00 (s a, 2H)
I-1139	863.4	12.33 - 12.17 (m, 1H), 11.12 - 10.99 (m, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 1H), 8.18 - 8.05 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 - 6.45 (m, 1H), 6.23 - 6.09 (m, 1H), 5.77 - 5.65 (m, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.21 - 2.99 (m, 10H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.35 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H)
I-1140	802.5	10.96 - 10.58 (m, 1H), 8.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 6.93 (m, 4H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.82 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 6H)
I-1141	930.4	12.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 5H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.09 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 12H), 3.00 - 2.85 (m, 8H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.34 - 2.16 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 3H)
I-1142	930.4	12.23 - 12.14 (m, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 12H), 3.00 - 2.85 (m, 8H), 2.65 (dt, J = 5.6, 11.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 3H)
I-1143	912.4	12.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.06 - 6.94 (m, 2H), 6.65 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 6.25 - 6.10 (m, 2H), 4.37 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.07 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.71 - 3.44 (m, 5H), 3.21 (s, 6H), 3.12 - 2.93 (m, 6H), 2.78 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.62 (d, J = 9.6 Hz, 2H)
I-1144	907.4	12.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 5H), 3.20 - 3.12 (m, 3H), 3.06 - 2.92 (m, 6H), 2.84 - 2.58 (m, 5H), 2.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 6H)
I-1145	839.8	1.55 - 1.73 (m, 4 H) 1.80 - 1.91 (m, 4 H) 1.96 - 2.06 (m, 1 H) 2.07 - 2.20 (m, 1 H) 2.26 - 2.36 (m, 4 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 2.56 - 2.72 (m, 4 H) 2.92 - 3.26

		(m, 11 H) 3.55 - 3.68 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 3 H) 4.30 - 4.40 (m, 4 H) 6.12 - 6.23 (m, 2 H) 6.84 - 6.95 (m, 3 H) 6.98 - 7.09 (m, 3 H) 7.34 - 7.46 (m, 3 H) 7.59 (a d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.69 - 7.76 (m, 1 H) 10.78 (s, 1 H) 12.18 (a dd, J=5.6, 2.2 Hz, 1 H)
I-1146	930.2	12.31 - 12.13 (m, 1H), 10.88 - 10.76 (m, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 5H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 6.23 - 6.13 (m, 2H), 4.34 (s a, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.27 (a d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 4H), 3.11 - 2.92 (m, 15H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.79 (m, 3H)
I-1147	930.2	12.46 - 11.90 (m, 1H), 11.02 - 10.74 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.06 - 6.94 (m, 5H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 5H), 3.09 - 2.91 (m, 15H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.17 (s a, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 3H)
I-1148	810.3	12.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.95 - 10.73 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.24 - 6.15 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 6H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H)
I-1149	893.9	12.32 - 11.95 (m, 1H), 11.01 - 10.71 (m, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.26 - 6.08 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.30 - 3.05 (m, 6H), 3.05 - 3.00 (m, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.32 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 4H)
I-1150	909.6	12.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.46 - 7.19 (m, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 5H), 6.74 - 6.47 (m, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 9H), 2.61 (s, 8H), 2.38 (s, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 3H)
I-1151	929.9	12.27 - 12.17 (m, 1H), 10.92 - 10.85 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.16 - 6.11 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 3H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (m, 6H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 1H), 2.74 (s a, 6H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 3H), 1.68 - 1.58 (m, 2H)
I-1152	930.4	12.25 (a d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 4H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 8H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.73 (a d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.61 (s a, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 3H), 2.19 (s a, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 4H)

I-1153	912.5	12.30 - 11.99 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24 - 6.07 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 6H), 3.05 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 5H), 2.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H)
I-1154	907.6	12.41 - 12.30 (m, 1H), 11.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.76 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.27 - 7.08 (m, 4H), 6.85 - 6.69 (m, 1H), 6.43 - 6.22 (m, 2H), 4.56 - 4.45 (m, 4H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 3.43 - 3.28 (m, 6H), 3.25 - 3.09 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 5H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.93 - 1.76 (m, 4H)
I-1155	911.6	12.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.27 - 6.06 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.26 - 3.10 (m, 6H), 3.07 - 2.95 (m, 6H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.32 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 6H)
I-1156	908.5	12.27 - 12.16 (m, 1H), 10.83 - 10.78 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 5H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 2H), 4.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.16 - 3.11 (m, 5H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 8H), 2.35 - 2.14 (m, 4H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 3H)
I-1157	930.6	12.30 - 12.16 (m, 1H), 10.89 - 10.78 (m, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 6.96 (m, 5H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 4.29 (s a, 4H), 3.81 (dd, J = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 6H), 3.07 - 2.91 (m, 14H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.17 (s a, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H)
I-1158	930.4	12.27 - 12.11 (m, 1H), 10.84 - 10.79 (m, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.11 - 6.97 (m, 5H), 6.69 - 6.61 (m, 1H), 6.25 - 6.12 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 4H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 6H), 3.06 - 2.91 (m, 14H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H)
I-1159	840.5	12.31 - 12.08 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.33 - 5.13 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 7H), 3.03 - 2.92 (m, 5H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 6H)
I-1160	839.5	12.31 - 12.08 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 6.29 - 6.08 (m, 2H), 5.35 - 5.11 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.24 - 3.06 (m, 5H), 3.04 - 2.92 (m, 7H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.4 Hz, 6H)
I-1161	943.6	12.46 - 12.10 (m, 1H), 11.01 - 10.67 (m, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 3H), 7.13 - 6.91 (m, 4H), 6.79 - 6.46 (m, 1H), 6.31 - 6.07 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 3.81 (a dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.55

		(m, 2H), 3.52 (s a, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 4H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 5H), 2.39 - 2.26 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.14 (t a, J = 6.8 Hz, 3H)
I-1162	794.4	2.26 - 12.15 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.50 (a d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.18 (a dd, J = 5.5, 7.8 Hz, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 5H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.16 (s a, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 4H)
I-1163	929.4	12.51 - 12.08 (m, 1H), 10.93 - 10.62 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 7.09 - 6.95 (m, 4H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.28 - 6.00 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 4H), 3.21 - 2.95 (m, 1H), 3.23 - 2.81 (m, 14H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.89 (m, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 4H)
I-1164	930.4	13.18 - 11.34 (m, 1H), 11.04 - 10.61 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 4H), 6.68 - 6.62 (m, 1H), 6.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.20 - 2.98 (m, 12H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H)
I-1165	930.3	12.42 - 11.94 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 6.92 (m, 4H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 6.26 - 6.03 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 2.99 (m, 12H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.35 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 4H)
I-1166	894.5	12.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.20 - 8.05 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 6H), 3.10 - 2.99 (m, 6H), 2.88 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)
I-1167	894.4	12.17 (a d, J = 6.1 Hz, 1H), 10.92 - 10.73 (m, 1H), 8.19 - 8.02 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 - 6.93 (m, 4H), 6.86 (s a, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.18 - 2.99 (m, 11H), 2.88 (t a, J = 11.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 3H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.35 (a d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.27 (a d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.80 (a d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H)
I-1168	872.5	12.32 - 12.12 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (dt, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 5.34 - 5.14 (m, 1H), 4.69 -

		4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 4H), 3.03 - 2.91 (m, 5H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
I-1169	858.5	12.21 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.54 (dt, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.22 (m, 3H), 7.14 - 6.98 (m, 2H), 6.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 5.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 8H), 2.99 - 2.90 (m, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 5H), 1.46 (d, J = 2.4 Hz, 6H)
I-1170	857.5	12.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 4H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J = 6. Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.25 - 6.10 (m, 2H), 5.35 - 5.13 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 6H), 3.01 - 2.92 (m, 6H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.4 Hz, 6H)
I-1171	757.3	10.92 - 10.81 (m, 2H), 8.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 3H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.75 - 6.58 (m, 2H), 4.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.83 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 1H)
I-1172	835.5	13.82 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.63 (td, J = 5.6, 19.9 Hz, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 4H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 1.96 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 3.2 Hz, 6H)
I-1173	808.4	12.38 - 11.98 (m, 1H), 10.99 - 10.64 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 4H), 2.89 - 2.78 (m, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 6H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
I-1174	924.5	12.25 - 12.16 (m, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.45 (a d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.91 (m, 2H), 6.64 (s a, 1H), 6.26 - 6.07 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 3H), 3.71 (a d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.58 (s a, 3H), 3.51 (a d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 6H), 3.01 - 2.95 (m, 3H), 2.90 (a d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 5H), 2.33 (s a, 1H), 2.27 (a d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.14 (t a, J = 10.8 Hz, 2H), 1.84 (a d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 4H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 2H)
I-1175	876.5	12.46 - 12.09 (m, 1H), 11.20 - 10.92 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.21 - 3.06 (m, 8H), 2.99 (s, 5H), 2.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 6H)
I-1176	808.4	12.42 - 11.95 (m, 1H), 11.03 - 10.52 (m, 1H), 8.73 - 8.46 (m, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 6.99 -

		6.83 (m, 3H), 6.14 (s a, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 8H), 2.89 - 2.70 (m, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 2.03 - 1.90 (m, 5H)
I-1177	876.6	11.15 - 10.94 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.79 - 6.62 (m, 1H), 6.12 - 6.00 (m, 1H), 5.32 - 5.17 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 10H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 5H), 1.46 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 0.56 - 0.38 (m, 1H), 0.08 - -0.02 (m, 2H), -0.28 - -0.36 (m, 2H)
I-1178	770.5	14.13 - 13.48 (m, 1H), 11.32 - 10.74 (m, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.33 - 5.16 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.39 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.00 - 1.86 (m, 5H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 6H)
I-1179	825.5	12.25 (a d, J = 0.8 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.57 - 6.57 (m, 1H), 6.62 (s a, 1H), 6.18 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.63 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 3.83 (a dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.66 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.50 (a d, J = 10.8 Hz, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 3.03 (dt, J = 4.4, 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t a, J = 10.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.28 (s a, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.93 (s a, 3H), 1.15 (t a, J = 6.8 Hz, 3H)
I-1180	755.5	14.05 - 13.39 (m, 1H), 11.36 - 10.67 (m, 1H), 8.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.81 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (a d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 5.2, 11.8 Hz, 1H), 4.63 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (a d, J = 18.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.48 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 4H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 4H)
I-1181	755.5	13.84 - 13.66 (m, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.27 - 6.15 (m, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 2H), 4.40 - 4.38 (m, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 4H)
I-1297	887.2	12.90 - 12.66 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.12 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 6.88 (m, 5H), 6.73 - 6.50 (m, 2H), 6.25 - 5.97 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 5H), 3.30 - 3.25 (m, 6H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 9H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H)
I-1308	888.3	11.10 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.75 - 6.48 (m, 4H), 5.38 (dd, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 4.39 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 5H), 3.29 (s, 2H), 3.18 -

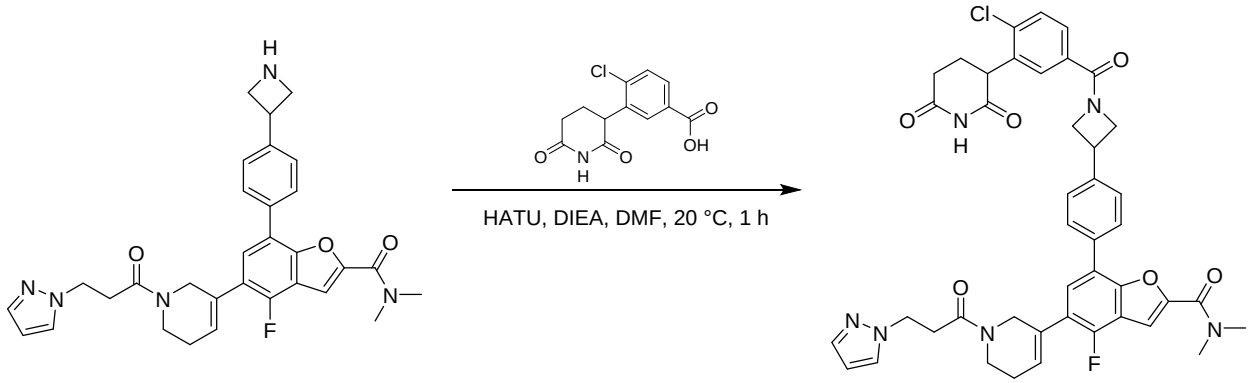
		3.07 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 8H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 2H)
I-1412	999.2	12.20 (s, 1H), 11.13 - 11.03 (m, 1H), 10.43 (s a, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.40 (s a, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.10 (m, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 3H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s a, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 8H), 2.61 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-1307	877.2	11.10 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.92 (m, 4H), 6.75 - 6.48 (m, 4H), 5.38 (dd, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 4.39 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.18 - 3.07 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 8H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.05 - 1.82 (m, 2H)
I-1278	869.3	11.99 - 11.84 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 -3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 8H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 10H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1298	887.5	11.09 (s, 1H), 8.10 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.81 (m, 5H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 7.2 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 8H), 3.31 - 3.28 (m, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 7H), 2.98 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 9H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1296	887.2	11.55 - 11.37 (m, 1H), 11.19 - 10.98 (m, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 5H), 3.18 - 3.10 (m, 6H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 8H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)
I-1448	811.1	10.82 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.87 - 6.73 (m, 2H), 4.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 4.4, 12.0 Hz, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 6H), 2.87 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.16 (dq, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 5H)
I-1449	847.5	10.89 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H)
I-1450	939.4	12.20 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 4H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H),6.74 - 6.68 (m, 1H) 6.65 - 6.60 (m, 1H),6.25 - 6.12 (m, 2H), 4.41 - 3.35 (m, 4H), 3.81 - 3.74 (m,

		2H),3.68 - 3.60 (m, 4H), 3.24 - 3.11 (m, 8H), 2.99 - 2.95 (m, 3H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 6H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 4H)
I-1335	868.6	11.10 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.75 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 7H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H)
I-1453	745.5	12.38 - 11.87 (m, 1H), 10.95 - 10.63 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.74 - 4.26 (m, 2H), 4.04 - 3.60 (m, 3H), 3.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 6H), 2.90 - 2.58 (m, 5H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.54 (s, 2H)
I-1397	881.5	11.89 - 12.02 (m, 1 H) 10.87 (s, 1 H) 8.08 - 8.21 (m, 2 H) 7.98 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 1 H) 7.19 (dd, J=13.45, 8.19 Hz, 2 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 6.57 - 6.70 (m, 3 H) 6.44 - 6.53 (m, 1 H) 6.04 - 6.16 (m, 2 H) 4.52 - 4.68 (m, 3 H) 4.26 - 4.40 (m, 2 H) 3.69 - 3.75 (m, 3 H) 3.57 - 3.67 (m, 2 H) 3.28 (a d, J=2.63 Hz, 6 H) 3.11 (td, J=14.29, 7.32 Hz, 8 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 2.59 - 2.72 (m, 7 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.05 - 2.22 (m, 2 H)
I-1279	886.2	11.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 4H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.55 (m, 1H), 3.26 - 2.98 (m, 11H), 2.98 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.59 (m, 9H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H)
I-1288	924.7	11.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.47 (a d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 3.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.13 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 3.04 - 2.82 (m, 4H), 2.71 - 2.61 (m, 8H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H)
I-1273	895.3	11.90 - 11.81 (m, 1H), 11.09 (s a, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (a d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.69 (s a, 1H), 6.61 (a d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.50 (s a, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (a d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 5H), 3.28 (a d, J = 3.0 Hz, 4H), 3.17 - 3.08 (m, 4H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 8H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1533	918.5	11.91 - 11.80 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 1H), 7.16 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.88 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.38 (dd, J= 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.70 (m, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.54 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.20 - 3.00 (m, 9H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 8H), 2.08 - 1.93

		(m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 2H).

[a]El acoplamiento cruzado se realizó bajo técnicas estándar de 30-80ºC durante 1-3 h. Podrían utilizarse otros sistemas catalizadores, como Pd(dppf)Cl_2, y bases, como K_3PO_4. También podrían utilizarse otros haluros, como los bromuros. Los compuestos finales se purificaron mediante técnicas estándar que incluían HPLC prep. y otras técnicas cromatográficas. [b]LC-MS (ESI$^+$) *m/z* informada como $(M/2+H)^+$.

Ejemplo 3 (Método 3): Síntesis de 5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(4-(1-(4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoil)azetidin-3-il)fenil)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (I-495)



[001874] A una solución de 5-(1-(3-(1*H*-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-(4-(azetidin-3-il)fenil)-4-fluoro-*N*,*N*-dimetilbenzofurano-2-carboxamida (128 mg, 135 μmol, 6HCl) y ácido 4-cloro-3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzoico (36.0 mg, 135 μmol, forma) en DMF (1.00 mL) se añadió HATU (102 mg, 269 μmol) y DIEA (174 mg, 1.35 mmol). Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 hora. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró para dar un filtrado. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 * 25 mm * 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 40 %-60 % B durante 10 minutos) para obtener el compuesto del título (37.1 mg, 33 % de rendimiento, FA) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 791.3 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.94 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (*J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 5H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 6.25 - 6.11 (m, 2H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 5H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H).

Tabla 7: Compuestos sintetizados mediante el Método 3, el acoplamiento de las aminas y los ácidos carboxílicos correspondientes.

I-#	Amina	Ácido	LCMS (ESI+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ
I-1048	**OO**	**OQ**	801.3	12.2 - 12.0 (m, 1H), 10.9 - 10.8 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.62 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 5H), 6.17 (a d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8 12.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (a d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.81 (t a, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.02 (dt, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.61 (s a, 2H)

Tabla 8: Compuestos sintetizados mediante el Método 3, acoplamiento de las correspondientes aminas y ácidos carboxílicos

I-n.º	LCMS (ESI+) m/z (M+H)+	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ
I-79	878.3	11.57 - 11.48 (m, 1H), 11.15 - 11.07 (m, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.51 - 4.25 (m, 6H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 2.88 - 2.61 (m, 6H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 5H), 1.20 - 1.04 (m, 4H)
I-76	840.4	11.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.05 - 6.73 (m, 4H), 5.36 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 8H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 4H), 3.04 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 2.09 - 1.77 (m, 3H).
I-75	752.2	11.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.75 (m, 4H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 8H), 3.54 (s, 6H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.06 - 1.80 (m, 3H)
I-67	841.4	11.58 - 11.43 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 1H), 6.35 - 6.16 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.16 - 2.98 (m, 6H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.48 -

		2.40 (m, 2H), 2.35 - 1.86 (m, 10H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 2H)
I-66	840.2	11.52 - 11.29 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 3H), 5.32 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.45 (m, 25H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 7H), 2.04 - 1.85 (m, 3H)
I-52	776.4	11.76 - 11.56 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 2H), 6.51 - 6.33 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 3H), 4.42 - 4.21 (m, 3H), 4.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 6H), 2.88 (s, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 6H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (td, *J* = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 4.4, 11.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H)
I-48	772.2	11.76 - 11.64 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 4.4, 10.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.12 (td, *J* = 6.8, 19.8 Hz, 6H), 2.74 (s, 4H), 2.70 - 2.54 (m, 6H), 2.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.13 (m, 1H)
I-47	777.1	11.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 10.87 - 10.69 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.26 (ddd, *J* = 4.8, 7.1, 11.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.12 (td, *J* = 6.8, 18.8 Hz, 6H), 2.88 - 2.78 (m, 4H), 2.75 (s, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.08 (td, *J* = 4.5, 7.9 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, 1H)
I-22	778.5	10.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.98 - 5.67 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 5H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.58 (s, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H)
I-23	777.5	10.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.12 - 5.90 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.58 (td, *J* = 5.6, 17.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 5H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.36 - 2.19 (m, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H)
I-24	862.5	11.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 z, 2H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 5H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.76 - 2.57

		(m, 5H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)
I-26	950.3	11.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 3H), 6.32 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 3.44 (s, 8H), 3.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 6H), 3.12 (dd, *J* = 7.2, 14.0 Hz, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 1H)
I-28	828.3	10.77 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.25 (s, 4H), 3.20 - 3.08 (m, 4H), 3.05 (s, 6H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.45 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.39 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H)
I-30	773.5	10.80 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.92 - 6.57 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 5.6, 17.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H)
I-31	773.2	10.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 4.0, 10.2 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 5.2, 16.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 3.06 - 2.96 (m, 3H), 2.74 (s, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 4H), 2.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 1H)
I-99	949.6	11.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.47 - 3.45 (m, 5H), 3.44 (s, 3H), 3.41 - 3.38 (m, 6H), 3.25 - 3.22 (m, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 5H), 2.86 - 2.78 (m, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H)
I-100	827.2	11.78 - 11.65 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 2H), 4.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 6H), 3.01 (s, 6H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.53 (m, 8H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (td, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H)
I-101	831.2	11.53 - 11.41 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84

		- 6.74 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 3.84 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 3.62 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (t a, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 9H), 3.00 - 2.83 (m, 4H), 2.69 - 2.54 (m, 6H), 2.49 - 2.39 (m, 3H), 2.33 (a d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.32 - 1.12 (m, 2H)
I-102	772.5	11.80 - 11.59 (m, 1H), 10.95 - 10.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 6H), 2.74 (s, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.03 (dt, *J* = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H)
I-103	776.3	11.55 - 11.40 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.22 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.50 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 6H), 2.88 (t a, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 7H), 2.50 - 2.31 (m, 5H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.03 (qd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 1.73 (td, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 5H), 1.50 - 1.41 (m, 1H)
I-4	1011.5	8.98 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.49 (m, 5H), 7.39 (c, *J* = 8.0 Hz, 5H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.46 - 6.25 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 4H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.6, 15.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 5H), 3.18 - 3.07 (m, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 4H), 2.11 - 1.81 (m, 3H), 1.73 - 1.33 (m, 5H), 1.32 - 1.08 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)
I-27	862.4	11.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 5H), 3.14 - 3.09 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H)
I-25	950.3	11.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.47 - 3.44 (m, 6H), 3.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 3H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H)
I-21	492.9[b]	11.39 - 10.92 (a, s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.06 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.96 (s a, 1H), 5.38 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz,

		1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.22 (dd, 6H), 3.60 (td, *J* = 5.6, 19.0 Hz, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.93 - 2.75 (m, 4H), 2.72 (a d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.68 - 2.59 (s, 1H), 2.37 - 2.21 (t, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (t a, *J* = 14.7 Hz, 4H), 1.64 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 0.98 (m, 8H)
I-109	776.3	11.53 - 11.41 (m, 1H), 10.92 - 10.53 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.00 (a d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.77 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s a, 1H), 4.63 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (a d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.69 (a dd, J = 4.8, 10.8 Hz, 1H), 3.61 (t a, J = 5.6 Hz, 1H), 3.56 (t a, J = 5.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 6H), 2.87 (t a, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 5H), 2.48 - 2.20 (m, 6H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 5H), 1.48 - 1.39 (m, 1H)
I-6	933.5	δ 11.57 - 11.49 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (a d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.88 - 6.69 (m, 1H), 6.27 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.13 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.54 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 5H), 4.21 (dd, *J* = 5.4, 16.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 5H), 3.17 - 3.06 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.89 (ddd, *J* = 4.4, 8.4, 12.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.38 (m, 5H), 1.33 - 1.20 (m, 7H), 0.94 - 0.89 (m, 9H)
I-40	781.5	10.78 (s, 1H), 8.25 - 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (d, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.39 (d, 2H), 6.29 (a d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.14 - 5.80 (s a, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 3H), 3.90 (a d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.26 (s a, 3H), 3.17 - 3.01 (m, 6H), 2.92 - 2.66 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.65 (s a, 2H), 1.59 - 1.33 (m, 4H)
I-112	814.5	11.16 - 11.06 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.36 (a d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 6H), 3.17 - 3.08 (m, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.78 (a d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.66 (a d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.24 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H)
I-113	879.9	11.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.39 - 6.16 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.48 - 4.12 (m, 6H), 3.59 (td, *J* = 5.6, 18.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13 (td, *J* = 6.8, 18.4 Hz, 3H), 2.96 - 2.60 (m, 6H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H), 1.28 (s, 4H), 1.20 - 1.02 (m, 4H)
I-114	888.4	11.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.58 (td, *J* = 5.6, 19.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 6H), 3.17 - 2.98 (m, 10H), 2.93 - 2.57 (m, 8H), 2.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 6H)
I-115	815.2	11.25 - 10.79 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.40

		(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.42 - 6.18 (m, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 5H), 3.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 3H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 1H)
I-116	815.5	11.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.76 (m, 3H), 6.43 - 6.22 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.12 - 3.88 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (td, *J* = 5.6, 16.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 4H), 2.97 - 2.54 (m, 11H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H)
I-32	782.4	10.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.29 (a d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.37 (a d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.26 (ddd, *J* = 4.8, 7.6, 11.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 6H), 3.26 (s a, 3H), 3.12 (td, *J* = 6.8, 20.0 Hz, 3H), 3.02 (s a, 3H), 2.90 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 5H), 2.57 (td, *J* = 4.0, 17.4 Hz, 2H), 2.37 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (a dd, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H)
I-118	888.4	11.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 7.06 - 6.79 (m, 3H), 6.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 6H), 3.19 - 2.98 (m, 8H), 2.97 - 2.80 (m, 6H), 2.75 - 2.55 (m, 4H), 2.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.63 (m, 6H)
I-120	780.6	10.95 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 3H), 6.28 - 6.22 (m, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 3.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H)
I-122	887.4	1.3 - 1.5 (m, 2 H) 1.8 - 1.9 (m, 2 H) 1.9 - 2.0 (m, 2 H) 2.2 - 2.3 (m, 1 H) 2.3 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 2.4 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 2.6 - 2.7 (m, 2 H) 2.9 - 2.9 (m, 1 H) 3.0 - 3.0 (m, 2 H) 3.1 - 3.1 (m, 4 H) 3.3 - 3.3 (m, 6 H) 3.3 (s, 4 H) 3.5 - 3.6 (m, 4 H) 3.9 - 3.9 (m, 2 H) 4.2 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 4.3 - 4.4 (m, 4 H) 4.6 - 4.7 (m, 2 H) 5.3 - 5.4 (m, 1 H) 6.2 - 6.3 (m, 1 H) 6.4 - 6.6 (m, 1 H) 6.9 - 7.0 (m, 1 H) 7.0 - 7.1 (m, 3 H) 7.3 - 7.4 (m, 1 H) 7.7 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H)
I-124	836.4[d]	(metanol-d_4) 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.71 (a d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.27 - 6.19 (m, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.40 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.70 (t a, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 8H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.03 - 2.67 (m, 12H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.28 (m, 1H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.12 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H),

		1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.29 (m, 1H).
I-129	888.4	10.79 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 - 6.82 (m, 3H), 6.32 - 6.15 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.00 (a d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 6H), 3.15 - 3.01 (m, 6H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.72 (a d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.23 (s a, 6H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.81 - 1.59 (m, 9H), 1.09 - 0.86 (m, 2H).
I-130	899.1	11.08 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.26 (a d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.34 (a d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.27 (s a, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 3.02 (s a, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 4H), 2.82 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.72 (a d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (s a, 2H), 2.23 (s a, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.74 (s a, 4H), 1.59 - 1.39 (m, 7H)
I-131	900.0	11.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.41 (s a, 1H), 6.30 - 6.20 (m, 2H), 5.26 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.98 Hz, 2H), 4.35 (a d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.86 (a dd, *J* = 3.2, 7.9 Hz, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 5H), 3.32 (s a, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.18 (s a, 2H), 3.15 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.10 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s a, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (a d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.78 (s a, 4H), 1.59 (a d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.51 (s a, 2H)
I-132	903.5	11.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s a, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.87 (s a, 2H), 6.27 (a d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.35 (s a, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 (a d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 4H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (s a, 1H), 3.44 (t a, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 6H), 3.16 - 3.00 (m, 7H), 2.92 - 2.82 (m, 4H), 2.72 - 2.63 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 8H), 1.47 - 1.31 (m, 2H)
I-137	899.5	11.13 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (a d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.33 - 6.20 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.63 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 3.02 (s a, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.45 (a dd, *J* = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.76 (s a, 4H), 1.54 - 1.35 (m, 2H)
I-138	394.4[b]	10.75 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (a d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 4.63 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.36 (a d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.93 (a d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.58 (td, J = 5.5, 16.5 Hz, 2H), 3.25 (s a, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 5H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.73 (s a, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s a, 1H), 2.24 (s a, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.28 - 1.12 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H)
I-139	882.5	10.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m,

		1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.82 (t a, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.41 (m, 3H), 6.27 - 6.20 (m, 1H), 5.81 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 - 4.96 (m, 1H), 4.63 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 6H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.26 (s a, 6H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 3.01 (s a, 2H), 2.86 (s a, 4H), 2.73 (ddd, J = 5.6, 12.4, 17.2 Hz, 6H), 2.23 (s a, 1H), 2.08 (td, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.84 (a dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H)
I-140	914.6	11.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 3H), 6.90 (a d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.27 (a d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.38 (a dd, J = 5.6, 12.2 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.49 (m, 7H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 3.04 (s a, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 5H), 2.78 - 2.55 (m, 6H), 2.45 (s a, 2H), 2.33 (a d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.25 (s a, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 8H), 1.25 (s a, 1H)
I-142	792.7	11.74 - 11.66 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s a, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.92 (t a, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.55 (a d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.41 (a d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (s a, 1H), 5.95 - 5.76 (m, 1H), 4.63 (s a, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (a d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 2H), 3.27 (s a, 6H), 3.17 - 3.07 (m, 4H), 2.80 - 2.64 (m, 6H), 2.32 (s a, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 2H)
I-335	870.4	11.92 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.72 (m, 2H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.61 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.47 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 6H)
I-392	898.3	11.99 - 11.89 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.88 (s a, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 7H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.65 (m, 7H), 1.45 (a d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 1.13 - 1.01 (m, 2H)
I-513	820.3	11.06 - 10.82 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.61 - 7.33 (m, 6H), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.29 - 6.07 (m, 2H), 4.45 - 4.22 (m, 5H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.03 (s, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H)
I-573	820.2	12.14 (a d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.71 (s a, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 6.17 - 6.12 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.34 (s a, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.69 - 3.48 (m, 6H), 3.27 - 3.06 (m, 8H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.79 - 2.74 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H)
I-574	833.3	12.18 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.6, 11.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.85 (s a, 1H),

		6.22 - 6.19 (m, 1H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 2H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.22 - 3.05 (m, 6H), 3.01 - 2.95 (m, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 3H), 2.61 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H)
I-576	860.1	12.13 - 12.08 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.07 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.84 (s a, 1H), 6.21 - 6.17 (m, 1H), 6.13 (s a, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 5H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 6H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 1.86 (s a, 4H)
I-595	819.3	12.19 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.86 (s a, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 3H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 4H), 3.21 - 3.04 (m, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (a dd, *J* = 10.8, 14.9 Hz, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H), 2.33 (a d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)
I-736	902.4	12.21 - 12.13 (m, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.65 - 7.65 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.20 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.18 - 6.13 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 4.30 (s a, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 5H), 3.06 - 2.94 (m, 7H), 2.86 - 2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 5H), 1.88 - 1.78 (m, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 2H)
I-1182	874.4	12.19 (a d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 3H), 7.60 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.86 (s a, 1H), 6.27 - 6.10 (m, 2H), 4.41 - 4.28 (m, 5H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 3H), 3.24 - 3.14 (m, 4H), 3.06 - 2.88 (m, 6H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.58 (a d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 1.95 (t a, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.84 (s a, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H).
I-1183	902.4	12.11 (a d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.86 (s a, 1H), 6.24 - 6.08 (m, 2H), 4.61 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.86 - 3.73 (m, 3H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 6H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 4H), 1.33 (s a, 2H), 1.30 (s a, 2H), 1.23 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 1H)
I-1184	903.4	12.10 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.05 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.84 - 3.73 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.18 - 3.06 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 5H), 2.54 (s, 6H), 2.43 - 2.21 (m, 3H), 1.86 (a d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H)
I-1186	939.4	12.31 - 12.10 (m, 1H), 10.68 - 10.32 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 3H), 3.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.29 -

		2.23 (m, 2H), 1.88 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H)
I-1187	953.4	12.29 - 12.22 (m, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (a d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.75 (a dd, *J* = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 8H), 3.19 - 3.04 (m, 7H), 3.01 - 2.89 (m, 6H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 4H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)
I-1188	953.4	12.37 - 11.99 (m, 1H), 10.64 - 10.41 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.24 - 6.06 (m, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.09 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 5H), 3.50 - 3.42 (m, 3H), 3.19 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 2H)
I-1189	917.3	12.11 (a d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.04 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (a dd, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 6.85 (s a, 1H), 6.23 - 6.10 (m, 2H), 4.50 - 4.29 (m, 5H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 5H), 3.22 - 2.91 (m, 16H), 2.81 - 2.70 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 2H).
I-1190	917.5	12.22 - 11.97 (m, 1H), 10.78 - 10.56 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.81 (t a, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s a, 8H), 3.10 - 3.02 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 5H), 2.74 - 2.62 (m, 5H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 1H).
I-1191	943.3	12.11 (a d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 10.51 (s a, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.04 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.84 (s a, 1H), 6.22 - 6.10 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.25 - 3.06 (m, 10H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 3H), 2.45 - 2.18 (m, 7H), 2.02 (a d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 6H)
I-1192	943.9	12.10 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.04 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (a dd, *J* = 6.4, 18.0 Hz, 1H), 6.84 (s a, 1H), 6.28 - 6.07 (m, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 3.77 (s a, 6H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.12 (s a, 8H), 3.02 (s a, 4H), 2.86 - 2.69 (m, 5H), 2.37 - 2.21 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 6H), 1.37 - 1.21 (m, 2H)
I-1193	971.4	12.28 - 11.94 (m, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.74 - 7.36 (m, 7H), 7.08 - 6.84 (m, 4H), 6.45 - 5.95 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.42 (m, 6H), 3.27 - 2.89 (m, 9H), 2.83 - 2.55 (m, 6H), 2.45 - 2.21 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.32 (m, 11H).
I-1194	972.4	12.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.63 - 10.37 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.27 - 6.01 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 6H), 3.19 (s, 6H), 3.11 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 4H), 1.55 - 1.28 (m, 6H), 1.14 (d, J = 2.0 Hz, 2H).
I-1195	902.6	12.18 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 5H), 3.38 (s, 2H), 3.23 - 3.04 (m, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 4H),

		2.38 - 2.22 (m, 5H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.62 - 1.51 (m, 4H)
I-1196	957.2	12.17 - 12.05 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.30 (s, 5H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 3H), 3.22 - 3.18 (m, 6H), 3.16 - 3.03 (m, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.81 - 2.66 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H)
I-1197	460.1	12.23 - 11.97 (m, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (r d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.62 (m, 3H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.22 - 3.02 (m, 6H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 2H)
I-1198	974.2	12.33 - 12.17 (m, 1H), 10.63 - 10.42 (m, 1H), 8.65 - 8.42 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.22 - 6.12 (m, 2H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 8H), 3.00 (s a, 6H), 2.76 - 2.67 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 6H)
I-1199	874.3	12.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.14 - 6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.34 - 5.97 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 6H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 6H), 1.76 (s, 4H)
I-1200	903.4	12.28 - 12.14 (m, 1H), 10.87 - 10.79 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 4H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 4H), 3.25 - 3.01 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.06 - 1.78 (m, 6H), 1.17 - 1.12 (m, 3H)
I-1201	937.3	12.37 - 12.06 (m, 1H), 11.02 - 10.85 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 4H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.56 (a d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 4H), 1.38 (a d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.14 (m, 3H)
I-1202	889.1	12.82 - 11.46 (m, 1H), 10.77 - 10.27 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.57 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.25 - 6.08 (m, 2H), 4.47 - 4.23 (m, 5H), 4.04 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.67 - 3.55 (m, 5H), 3.10 - 2.90 (m, 6H), 2.81 - 2.71 (m, 5H), 2.36 - 2.23 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 1H)
I-1203	849.2	12.21 (a d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.34 - 6.02 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.46 - 4.23 (m, 4H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.48 (m, 4H), 3.31 - 3.01 (m, 8H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.60 (s a, 2H)

I-1204	974.2	12.29 - 12.20 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (s a, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.63 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.22 - 3.02 (m, 9H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 1.69 (m, 6H)
I-1205	974.5	12.35 - 12.18 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.64 (a d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (a d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 8H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.43 (m, 2H)
I-1206	938.3	12.33 - 12.06 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.56 (m, 1H), 6.25 - 6.07 (m, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 3.12 (s, 6H), 3.08 (s, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 4H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.44 (d, J = 10.0 Hz, 2H)
I-1207	974.4	12.47 - 12.06 (m, 1H), 10.53 (s a, 1H), 7.78 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.27 (m, 4H), 7.19 - 7.03 (m, 1H), 6.67 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 - 6.07 (m, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 4H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 5H), 3.29 - 2.86 (m, 12H), 2.84 - 2.65 (m, 5H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 2H)
I-1208	974.4	12.44 - 12.18 (m, 1H), 10.63 - 10.41 (m, 1H), 7.79 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.30 (m, 4H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 6.67 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 - 6.01 (m, 2H), 4.66 - 4.42 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 5H), 3.24 - 2.92 (m, 11H), 2.82 - 2.65 (m, 5H), 2.47 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 2H)
I-1209	974.5	12.41 - 12.10 (m, 1H), 10.63 - 10.43 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 2.1, 11.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.22 - 6.13 (m, 2H), 4.57 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.33 (s a, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 3.15 (m, 3H), 3.12 - 2.94 (m, 8H), 2.79 - 2.72 (m, 4H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.42 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.86 (a d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H)
I-1210	975.1	12.53 - 11.97 (m, 1H), 10.74 - 10.34 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.18 - 7.04 (m, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 6.23 - 6.13 (m, 1H), 4.72 - 4.47 (m, 3H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.70 - 3.47 (m, 5H), 3.30 - 2.97 (m, 12H), 2.83 - 2.67 (m, 5H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)
I-1211	975.5	10.59 (s, 1H), 8.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 3H), 7.55 - 7.38 (m, 3H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.73 (s a, 1H), 6.24 (a dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 3.83 (s a, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.33 - 3.01 (m, 12H), 2.87 - 2.72 (m, 5H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 2H)
I-1185	791.4	12.08 (s, 1H), 10.84 - 10.74 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.51 - 6.41 (m, 2H), 6.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (c, J = 6.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 6H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m,

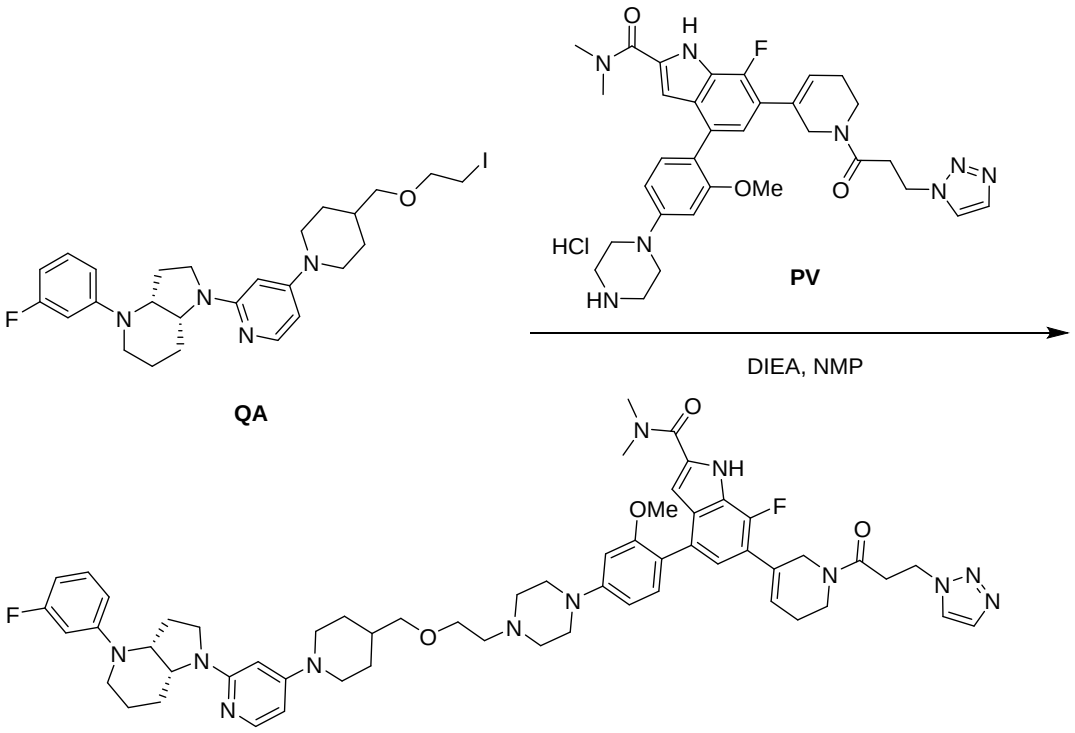
		1H), 1.98 - 1.84 (m, 7H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.41 (m, 1H).
I-1212	951.4	12.41 - 11.84 (m, 1H), 10.98 - 10.78 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 1.9, 11.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.02 (a d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.64 (a d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 6.15 - 6.10 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 6H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.51 (a d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 5H), 3.00 - 2.93 (m, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (a d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.27 (a dd, J = 3.4, 9.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 3H), 1.33 - 1.12 (m, 4H)
I-1318	856.2	11.98 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.22 - 2.96 (m, 8H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 9H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.54 (s, 2H)
I-1316	872.3	11.96 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.49 (s a, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.62 - 5.56 (m, 2H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 5H), 3.20 - 3.03 (m, 7H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 8H), 2.60 (s a, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-1313	886.3	11.96 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.46 - 8.37 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 5H), 3.26 (s, 6H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.67 (s, 8H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H)
I-1295	896.3	11.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 5H), 3.26 (s, 4H), 3.21 - 2.95 (m, 10H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 8H), 2.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)
I-1315	897.7	11.70 - 11.46 (m, 1H), 10.94 - 10.71 (m, 1H), 7.57 - 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.92 (m, 3H), 6.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.49 - 4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 4H), 3.17 (d, J = 7.8 Hz, 5H), 3.12 (s, 6H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 8H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)
I-1319	912.4	12.05 - 11.83 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.87 (m, 3H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.24 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 6.01 - 5.83 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.16 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.51 - 3.30 (m, 6H), 3.26 - 3.22 (m, 3H), 3.20 - 3.05 (m, 6H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 8H), 2.38 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.53 - 1.31 (m, 3H)
I-1317	920.3	11.98 - 11.90 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.47 (m,

		1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 3.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.67 (d, J = 1.6 Hz, 8H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H)
I-1306	901.7	11.99 - 11.91 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 3.10 - 3.01 (m, 5H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 7H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H)
I-1311	886.6	11.99 - 11.92 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 2H), 6.15 - 6.07 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 5H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.16(m, 2H), 3.12 - 3.08 (m, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 8H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H)
I-1286	863.7	11.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.15 - 6.08 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.18 - 3.04 (m, 6H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 10H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H)
I-1314	913.3	11.99 - 11.92 (m, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.46 (m, 1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.07 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 5H), 3.27 (s, 4H), 3.19 - 3.00 (m, 7H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 8H), 2.34 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H)
I-1463	992.4	11.99 - 11.88 (m, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.54 (m, 2H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 5H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 9H), 2.23 - 1.99 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 1H)
I-1299	879.3	11.10 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 - 6.26 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 5H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 7H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H)
I-1469	950.6	11.95 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.33 - 8.16 (m, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 5H), 7.02 - 6.93 (m, 3H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.4

		Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 2H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 4.35 - 4.10 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.26 - 3.25 (m, 6H), 3.20 - 3.09 (m, 5H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.89 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 8H), 2.40 - 2.39 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.00 (s, 1H)
I-1301	933.7	10.83 (s, 1H), 8.28 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 - 6.27 (m, 1H), 5.47 - 5.26 (m, 2H), 4.93 - 4.67 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.27 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 4H), 3.20 - 3.09 (m, 8H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 6H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H)
I-1470	992.3	12.13 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 4H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.62 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 5H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 9H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1303	904.7	11.21 - 10.99 (m, 1H), 8.28 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 7.04 - 6.86 (m, 4H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 6.38 - 6.26 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.77 - 3.74 (m, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.70 (m, J = 5.0 Hz, 3H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 6H), 3.18 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.95 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 8H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H)
I-1475	900.7	11.96 (s a, 1H), 11.10 (s a, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (a d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.07 (s a, 1H), 5.37 (dd, J = 5.4, 12.5 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 7.0, 13.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.26 (s a, 4H), 3.21 - 2.98 (m, 8H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 8H), 2.61 (a d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 3H)

[a] Las aminas y los ácidos se acoplaron en condiciones estándar a temperatura ambiente desde 1-4 h. [b] Se añadió HOBt al acoplamiento. Pueden emplearse otras bases y disolventes. Los compuestos finales se purificaron mediante técnicas estándar, incluyendo HPLC preparativa y otras técnicas cromatográficas.

[001875] Ejemplo 4 (Método 4): Síntesis de 4-[4-(4-{2-[(1-{2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]etil}piperazin-1-il)-2-metoxifenil]-7-fluoro-.N,N-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida(I-1049)



[001876] A una solución agitada de clorhidrato de 7-fluoro-4-[2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil]-N,N-dimetil-6-{1-[3-(1,2,3-triazol-1-il)propanoil]-5,6-dihidro-2H-piridin-3-il}-1H-indol-2-carboxamida (112.87 mg, 0.177 mmol,Intermedio PV) y DIEA (0.15 mL, 0.89 mmol) en NMP (1 mL) se añadió 2-[(3aR,7aR)-4-(3-fluorofenil)-hexahidro-2H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il]-4-{4-[(2-yodoetoxi)metil]piperidin-1-il}piridina (100 mg, 0.177 mmol, Intermedio QA) a rt en atmósfera de aire. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 110 °C en atmósfera de aire. Una vez completada, la mezcla se enfrió hasta rt y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 40 % a 95 % en 30 minutos; detector, UV 254 nm; las fracciones deseadas se recogieron al 73 % B y se concentraron a presión reducida) para obtener el compuesto del título (54 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido rosa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.91 – 6.80 (m, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 6.61 – 6.54 (m, 1H), 6.51 – 6.41 (m, 2H), 6.19 – 6.13 (m, 1H), 6.13 – 6.05 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.68 – 3.57 (m, 2H), 3.57 – 3.53 (m, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.31 – 3.18 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 4H), 2.83 – 2.70 (m, 3H), 2.63 – 2.58 (m, 3H), 2.58 – 2.51 (m, 3H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.27 – 1.13 (m, 4H). LC/MS (ESI, m/z): $[(M + H)]^+$=

1037.5.

Tabla 9: Compuestos sintetizados mediante el Método 4, el acoplamiento de las aminas y haluros correspondientes.

I-#[a]	Amina	Haluros	LCMS (ESI+) m/z (M+H)+	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ
I-1050	**PV**	**SB**	1140.2	8.15-8.07 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H), 6.51-6.43 (m, 2H), 6.17-6.05 (m, 2H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 6H), 3.52-3.43 (m, 6H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 5H), 313-3.03 (m, 5H), 2.82-2.66 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.38-2.16 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.61-1.39 (m, 4H), 1.25-1.08 (m, 3H)
I-1051	**PV**	**RS**	1801.3	11.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.56 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.84 – 6.41 (m, 5H), 6.17 – 6.06 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 9.8, 6.8 Hz, 2H), 4.41 – 4.25 (m, 2H), 4.18 – 3.84 (m, 2H), 3.68 – 3.43 (m, 8H), 3.41 – 2.97 (m, 20H), 2.75 – 2.39 (m, 13H), 2.34 – 2.11 (m, 2H), 2.02 – 1.60 (m, 5H), 1.50 – 1.03 (m, 6H)
I-1052	**PV**	**RU**	1236.5	Metanol-d_4) δ 8.51 (s, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.74-6.60 (m, 4H), 6.14 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.29 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 6H), 3.68-3.56 (m, 9H), 3.45-3.36 (m, 5H), 3.22-3.10 (m, 3H), 3.05-2.92 (m, 6H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)
I-1053	**PV**	**RW**	1206.8	(Metanol-d_4) δ 8.07 – 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (m, *J* = 17.6, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (m, *J* = 6.3, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.59 (m, 3H), 6.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.63 (s, 9H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 3H), 3.67 (c, *J* = 4.0, 2.7 Hz, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 3H), 2.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 3H), 2.37 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H),

				1.83 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 0.91 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H)
I-1054	**PV**	**SD**	1183.7	11.99-11.94 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.50-6.42 (m, 2H), 6.15-6.05 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.66-4.58 (m, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.38-1.28 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 3H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.57-3.48 (m, 14H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.35-3.34 (m, 6H), 3.22-3.16(m, 5H), 3.13-3.06 (m, 3H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 3H), 1.67-1.37 (m, 8H)
I-1055	**PV**	**QV**	1092.2	12.00-11.92 (m, 1H), 8.20 (s, 1H, HCOOH), 8.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.61-6.54 (m, 1H), 6.51-6.43 (m, 2H), 6.18-6.05 (m, 2H), 5.69-5.66 (m, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 6H), 3.25-3.13 (m, 7H), 3.12-2.97 (m, 6H), 2.83-2.63 (m, 3H), 2.37-2.29 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H), 1.35-1.17 (m, 12H), 1.15-1.03 (m, 2H)
I-1056	**PV**	**QQ**	1095.4	11.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.76 (m, 2H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 10.0, 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.16 – 6.06 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.67 – 3.53 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 5H), 3.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 5H), 3.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.55 (dd, *J* = 16.7, 5.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H)
I-1057	**PV**	**QP**	1095.4	11.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.76 (m, 2H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 10.0, 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.16 – 6.06 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 3.67 – 3.53 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 5H), 3.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 5H), 3.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.55 (dd, *J* =

				16.7, 5.6 Hz, 4H), 2.27 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H)
I-1058	**PV**	**QH**	1051.6	11.98 – 11.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.39 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 3H), 4.07 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 3H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 3.12 – 3.00 (m, 7H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 7H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H)
I-1059	**PV**	**SF**	1253.5	11.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 20.8, 6.2 Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.66-6.55 (m, 3H), 6.53-6.44 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.46-5.35 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.36-3.18 (m, 6H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 6H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.53-1.40 (m, 5H), 1.35-1.14 (m, 6H)
I-1060	**PV**	**QS**	1281.5	11.99-11.91 (m, 1H), 8.56-8.45 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.39– 7.25 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.80-6.61 (m, 1H), 6.75-6.53 (m, 4H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.15-6.07 (m, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 4.68–4.57 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76-3.56 (m, 6H), 3.20-3.13 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.57-2,50 (m, 4H), 2.50-2,46 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 4H), 1.81 (d, *J* = 44.0 Hz, 3H), 1.38-1.36 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.18-1.15 (s, 2H)
I-1061	**PV**	**SJ**	1346.0	11.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.75 (m, 2H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 6.69 – 6.53 (m, 3H), 6.48 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.40-5.42 (m, 1H), 4.61-4.63 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.03-4.05 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 7H), 3.68 – 3.49 (m, 15H), 3.35 – 3.30 (m,

				9H), 3.21 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 3H), 2.62 – 2.51 (m, 6H), 2.34 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.27 (s, 1H), 1.24 (s, 3H)
I-1062[c]	**PV**	**SI**	1303.5	8.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.38-7.16 (m, 5H), 6.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.75-6.54 (m, 7H), 6.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 3H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.78-3.54 (m, 14H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.21-3.08 (m, 4H), 2.89 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 3H), 2.82-2.76 (m, 4H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 14.8, 2.6 Hz, 3H), 1.37-1.29(m, 2H)
I-1063	**PV**	**QI**	1051.6	11.98 – 11.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.39 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 3H), 4.07 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 3H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 3.12 – 3.00 (m, 7H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 7H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H)
I-1064	**PV**	**QJ**	1051.6	11.98 – 11.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.39 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 3H), 4.07 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 3H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 3.12 – 3.00 (m, 7H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 7H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H)
I-1065	**PV**	**QK**	1051.6	11.98 – 11.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.39 (m,

				2H), 6.17 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 2H), 4.38 – 4.24 (m, 3H), 4.07 (c, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 3H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.22 – 3.14 (m, 6H), 3.12 – 3.00 (m, 7H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.55 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.14 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 7H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H)
I-1066[b]	**PV**	**PU**	1277.5	Cloroformo-*d*) δ 12.03 - 11.91 (m, 1H), 8.67 - 7.58 (m, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.68 – 6.57 (m, 3H), 6.49 – 6.47 (m, 1H), 5.55 - 5.46 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 2H), 4.40 - 429 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.75 - 3.61 (m, 7H), 3.32 - 3.02 (m, 12H), 2.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2,41 - 2.39 (m, 2H), 2,37 - 2.20 (m, 6H),1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 3H).
I-1067	**PV**	**RF**	1339.4	11.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 13.1, 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 20.4, 6.2 Hz, 1H), 6.72-6.52 (m, 4H), 6.49 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.28-3.02 (m, 11H), 2.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 2.57-2.52 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.38-2.27 (m, 4H), 1.81 (dd, *J* = 52.7, 2.5 Hz, 3H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 15H), 1.22-1.13 (m, 2H)
I-1068	**PV**	**RD**	1310.4	11.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 21.0, 6.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.54 (m, 4H), 6.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.46 – 5.35 (m, 1H), 4.67 – 4.59 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 23.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.67 – 3.54 (m, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.09 (c, *J* = 7.3 Hz, 5H), 2.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 2.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, 5H), 1.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 4H), 1.27 (t, *J* = 12.4 Hz, 12H), 1.16 (s, 2H)

I-1069	**PV**	**QX**	1183.7	12.00-11.92 (m, 1H), 8.20 (s, 1H, HCOOH), 8.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.59 -6.53 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 3H), 6.13-6.05 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 7H), 3.58-3.48 (m, 17H), 3.23-3.16 (m, 7H), 3.12-2.98 (m, 9H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 4H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 9H)
I-1070	**PV**	**RI**	1306.3	12.02 – 11.95 (m, 1H), 9.65 (d, *J* = 64.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 50.4, 4.1 Hz, 1H), 6.92 – 6.72 (m, 3H), 6.70 – 6.54 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.69 – 5.12 (m, 1H), 4.63 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 3H), 3.98 – 3.91 (m, 4H), 3.86 – 3.29 (m, 15H), 3.04 (dd, *J* = 52.4, 6.6 Hz, 12H),2.92(m, 3H), 2.31 (d, *J* = 29.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.39 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 0.86 (s, 1H)
I-1071	**PV**	**RQ**	1228.7	11.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.7, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (c, *J* = 2.8, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 12.1, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (dd, *J* = 21.2, 6.2 Hz, 1H), 6.75 – 6.53 (m, 4H), 6.48 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.30 – 5.13 (m, 1H), 4.62 (dt, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 5H), 3.14 – 2.96 (m, 3H), 2.55 – 2.42 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 30.8 Hz, 3H), 1.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (s, 2H)

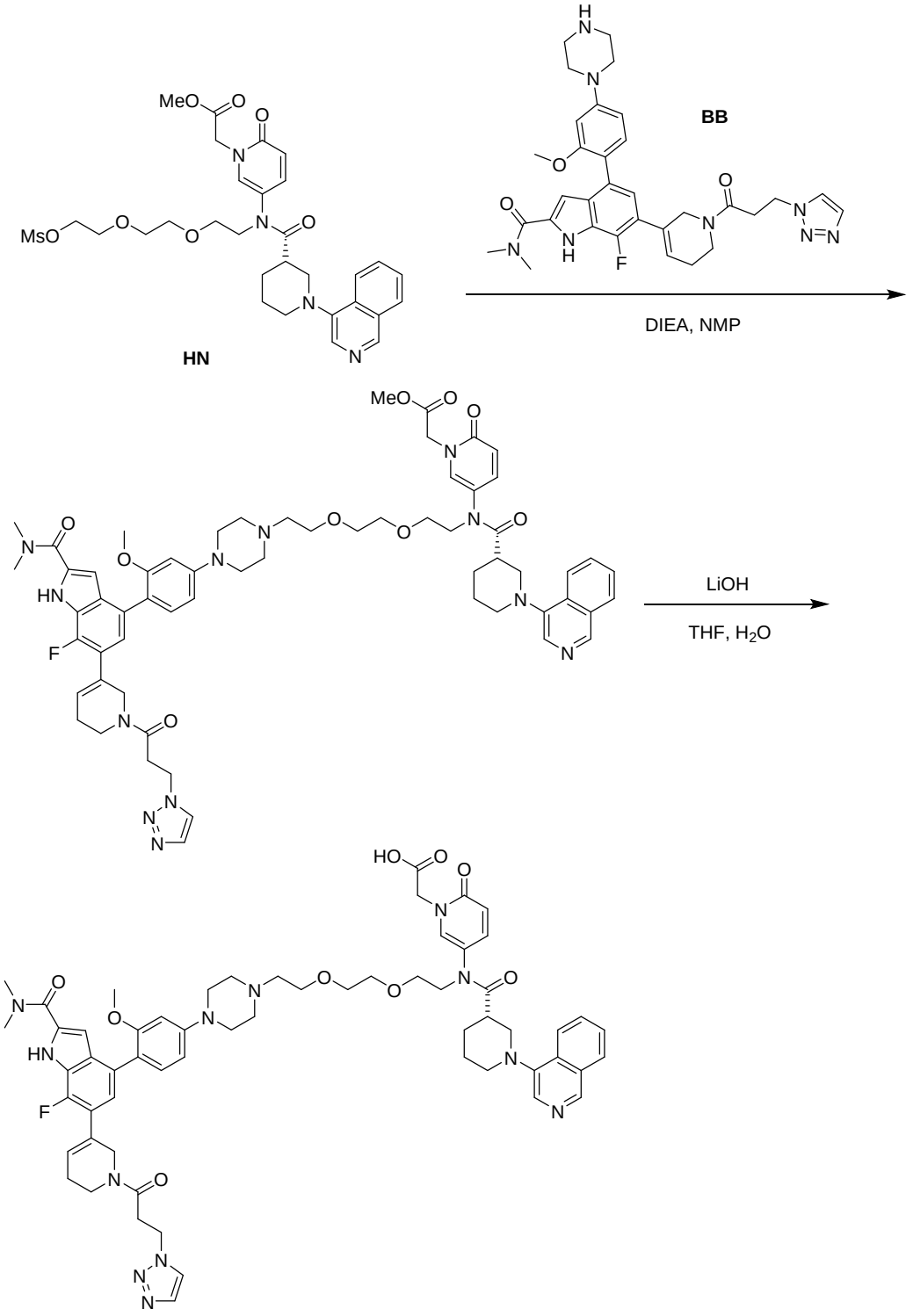
[001877] Se utilizaron yoduros o bromuros de éter [a] para el acoplamiento, donde la reacción se llevó a cabo a 80-110 ºC durante 1-16 h. La purificación de los compuestos finales se realizó bajo una variedad de técnicas estándares. Se empleó [b]$CDCl_3$-*d* como disolvente de RMN. [c]MeOD-d_4 empleado como disolvente de RMN.

Tabla 10: Compuestos sintetizados mediante el Método 4, el acoplamiento de las aminas y haluros correspondientes.

I-#	**LCMS (ESI+)**	**^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ**

	m/z $(M+H)^+$	
I-1287	849.5	11.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 6H), 3.16 - 3.02 (m, 6H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 8H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H)
I-1379	900.3	11.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 14.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.14 - 6.07 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.27 - 3.26 (m, 4H), 3.20 - 3.01 (m, 9H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 7H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)
I-1285	849.3	11.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 3H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (s, 5H), 3.26 - 3.21 (m, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 5H), 3.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 9H), 2.46 - 2.32 (m, 4H), 2.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H)
I-1465	900.4	11.41 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.15 - 8.00 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.63 - 6.56 (m, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 5.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.44 (m, 3H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.18 - 3.09 (m, 8H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 8H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.57 - 1.36 (m, 1H)
I-1380	886.4	11.94 (a d, J=8.38 Hz, 1 H) 11.00 (s a, 1 H) 8.06 - 8.15 (m, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 1 H) 7.32 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=7.38 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.59 (dd, J=8.44, 1.69 Hz, 1 H) 6.48 (s a, 1 H) 6.05 - 6.15 (m, 1 H) 5.49 (t a, J=5.38 Hz, 1 H) 5.12 (dd, J=13.26, 5.00 Hz, 1 H) 4.57 - 4.67 (m, 2 H) 4.10 - 4.38 (m, 4 H) 3.68 - 3.77 (m, 3 H) 3.54 - 3.67 (m, 2 H) 3.33 - 3.37 (m, 2 H) 3.25 (s a, 4 H) 2.98 - 3.22 (m, 8 H) 2.88 - 2.98 (m, 1 H) 2.63 (s a, 7 H) 2.23 - 2.39 (m, 3 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H)

[001878] Ejemplo 5 (Método 5): Síntesis de(S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-I)propanoIl)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (I-1072)



[001879] Paso 1 - Metil (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de N

[001880] A una solución de 2-[5-[[1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]-[2-[2-(2-metilsulfoniloxietoxi)etoxi]etil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato de metilo (10 mg, 16 μmol, Intermedio HN) y 7-fluoro-4-(2-metoxi-4-piperazin-1-il-fenil)-N,N-dimetil-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (9.52 mg, 15.7 μmol, Intermedio BB) en 1-metilpirrolidin-2-ona (1 mL) se añadió DIEA (10.3 mg, 79.3 μmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se apagó mediante la adición de H2O (1 mL) a 25 °C. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (condición FA) para dar el compuesto del título (12 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 568.5 $(M/2+H)^+$.

[001881] Paso 2 - (S)-2-(5-(N-(2-(2-(2-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etoxi)etoxi)etil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)ácido acético

[001882] A una solución de metil 2-[5-[2-[2-[2-[4-[4-[2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-6-[1-[3-(triazol-1-il)propanoil]-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-4-il]-3-metoxi-fenil]piperazin-1-il]etoxi]etoxi]etil-[1-(4-isoquinolil)piperidin-3-carbonil]amino]-2-oxo-1-piridil]acetato (10 mg, 8.81 μmol) en THF (0.2 mL) y MeOH (0.2 mL) y H_2O (0.2 mL) se añadió $LiOH.H_2O$ (1.85 mg, 44.0 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna H: Phenomenex luna C18 150*25 mm * 10 um; fase móvil: [agua(HCl)-ACN];gradiente:8 %-38 % B durante 10 minutos) para dar el compuesto del título (2.5 mg, 25% de rendimiento) como sólido blanco. LC-MS (ESI+) m/z 1121.8 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.96 - 7.88 (m, 3H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.13 - 6.07 (m, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 4H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 3.11 - 3.09 (m, 4H), 2.95 - 2.88 (m, 4H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 4H), 2.34 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 2H).

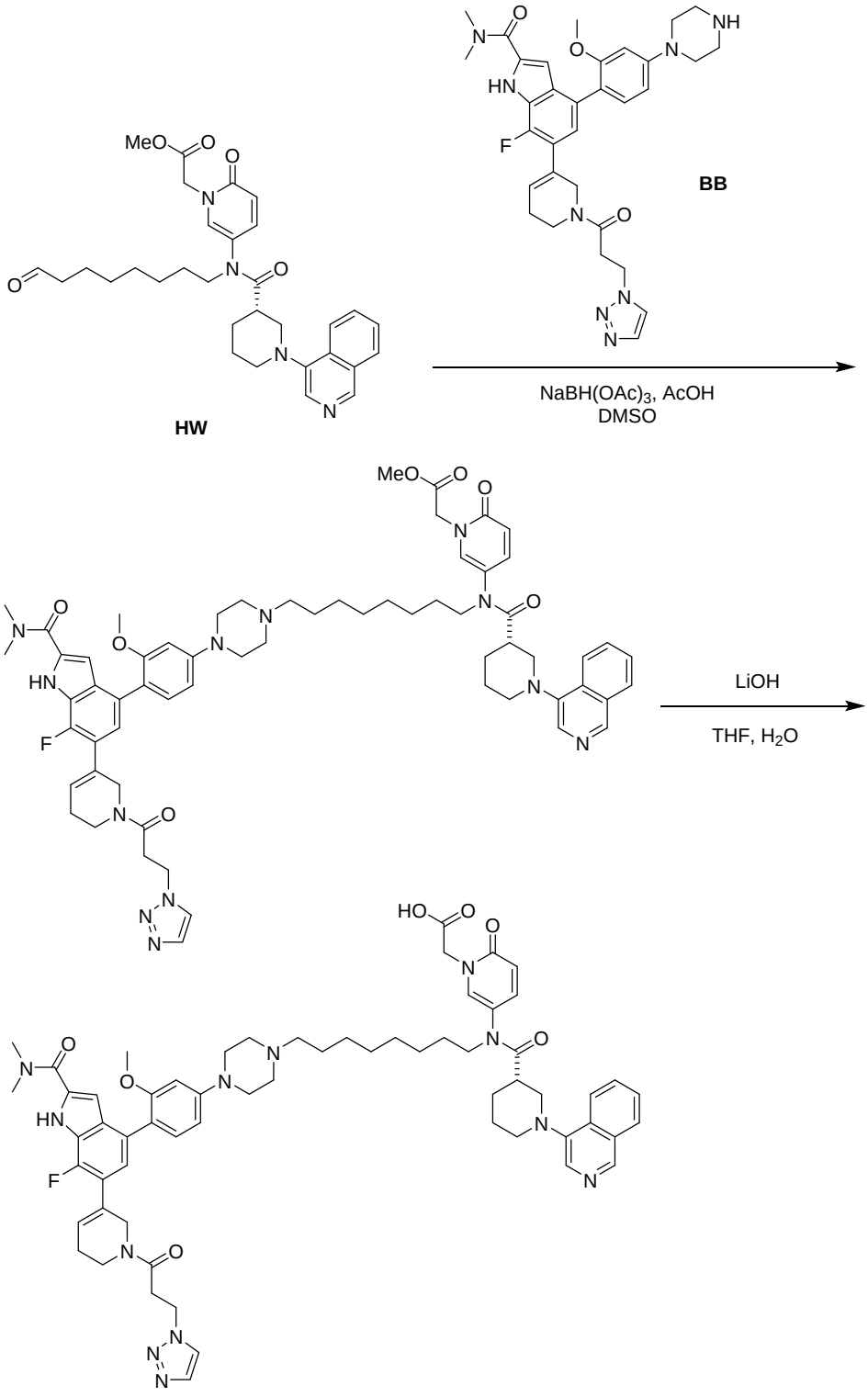
[001883] **Tabla 11: Compuestos sintetizados mediante el Método 5, acoplando las aminas y mesilatos correspondientes en el Paso 1, seguido de hidrólisis en el Paso 2.**

I-#[a]	Amina	Mesilato	LCMS (ESI+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

I-1073	**BB**	**HT**	1209.5	12.04 - 11.91 (m, 1H), 11.06 - 10.41 (m, 1H), 9.55 - 9.39 (m, 1H), 8.47 (a d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.88 (m, 3H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 2H), 6.16 - 6.02 (m, 1H), 4.89 - 4.66 (m, 1H), 4.66 - 4.49 (m, 4H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s a, 3H), 3.71 (a d, J = 4.0 Hz, 4H), 3.64 (s a, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 12H), 3.52 (s a, 6H), 3.27 - 3.19 (m, 6H), 3.09 (td, J = 7.2, 10.4 Hz, 6H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 2H)
I-1074	**BB**	**HQ**	1165.5	12.06 - 11.84 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 3H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s a, 2H), 6.16 - 6.06 (m, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 3H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 4H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.46 (a d, *J* = 1.6 Hz, 8H), 3.28 (s a, 4H), 3.24 (s a, 7H), 3.13 - 3.06 (m, 5H), 3.04 (s a, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 2H)

[001884] [a]La purificación de los compuestos finales se logró mediante cromatografía flash de fase inversa en diversas condiciones. Paso 2 se realizó de 1 a 2 horas a 25 ºC.

[001885] Ejemplo 6 (Método 6): Ácido (S)-2-(5-(N-(8-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (I-1076)



[001886] Paso 1 - (S)-2-(5-(N-(8-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo

[001887] Una solución de (S)-2-(5-(1-(isoquinolin-4-il)-N-(8-oxooctil)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (150 mg, 219 μmol, Intermedio HW), 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-7-fluoro-4-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (132 mg, 219 μmol, Intermedio BB), y $NaBH(OAc)_3$ (139 mg, 658 μmol) en DMSO (1 mL) y THF (1 mL) se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (0.8 g/l de bicarbonato amónico) para dar el compuesto del título (70 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI^+) *m/z* 1131.5 $(M+H)^+$.

[001888] Paso 2 - (S)-2-(5-(N-(8-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)ácido acético

[001889] Una solución de (S)-2-(5-(N-(8-(4-(4-(6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(dimetilcarbamoil)-7-fluoro-1H-indol-4-il)-3-metoxifenil)piperazin-1-il)octil)-1-(isoquinolin-4-il)piperidin-3-carboxamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de metilo (70.0 mg, 61.8 μmol), y $LiOH.H_2O$ (12.9 mg, 309 μmol) en THF (1 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa (condición de 0.1 % de FA) para dar el compuesto del título (30 mg, FA) como un sólido blanco. LC-MS (ESI^+)*/z* 1117.9 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.00 - 11.90 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.57 - 7.44 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 2H), 6.15 - 6.06 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 4H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.32 (s, 6H), 3.26 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 6H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 1.26 (s, 8H).

Tabla 12: Compuestos sintetizados mediante el Método 6, la aminación reductora de las aminas y aldehídos correspondientes en la Paso 1, seguida de hidrólisis en la Paso 2.

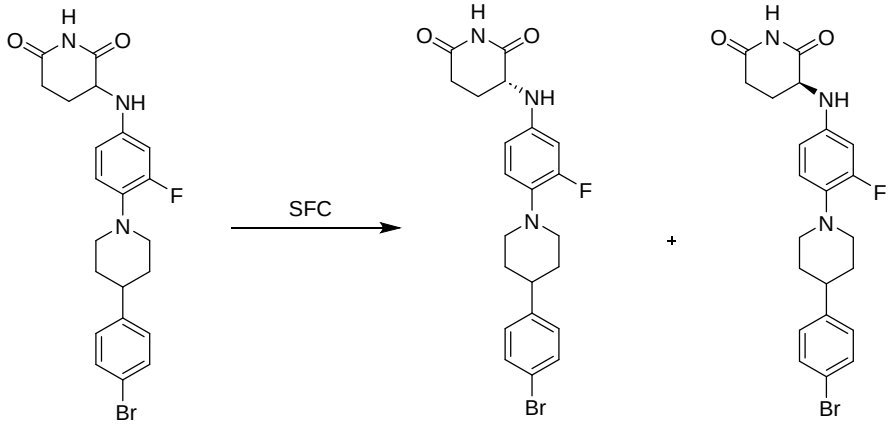
I-#	Amina	Aldehído	LCMS (ESI+) m/z $(M+H)^+$	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

I-1075	**BB**	**HZ**	1160.9	11.97 - 11.90 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 3H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 6.53 - 6.44 (m, 2H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 3H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.55 (m, 6H), 3.13 - 3.03 (m, 7H), 2.90 - 2.75 (m, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.38 (m, 6H), 1.23 (s a, 16H)
I-1077	**BB**	**IC**	1201.7	11.96 - 11.91 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (s a, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 3H), 4.35 (s a, 1H), 4.30 (s a, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.70 (a d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.59 (s a, 3H), 3.23 (s a, 4H), 3.08 (a d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.88 (a d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.55 (s a, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.26 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.47 (s a, 2H), 1.39 (s, 4H), 1.26 (s a, 4H), 1.22 (s a, 16H)

[001890] [a]La purificación de los compuestos finales se logró mediante cromatografía flash de fase inversa o HPLC preparativa en diversas condiciones. el Paso 1 se ejecutó de 0 a 25 ºC durante 1-12 horas. el Paso 2 se ejecutó de 1-2 horas a 25 ºC. También podrían añadirse KOAc y tamices moleculares de 4Å en el Paso 1 para promover la reacción, y también podría utilizarse THF como co-disolvente.

Compuestos separados por SFC:

Ejemplo 7: Síntesis de (R)-3-((4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona y (S)-3-((4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (utilizadas en la síntesis de (I-788) y (I-789))



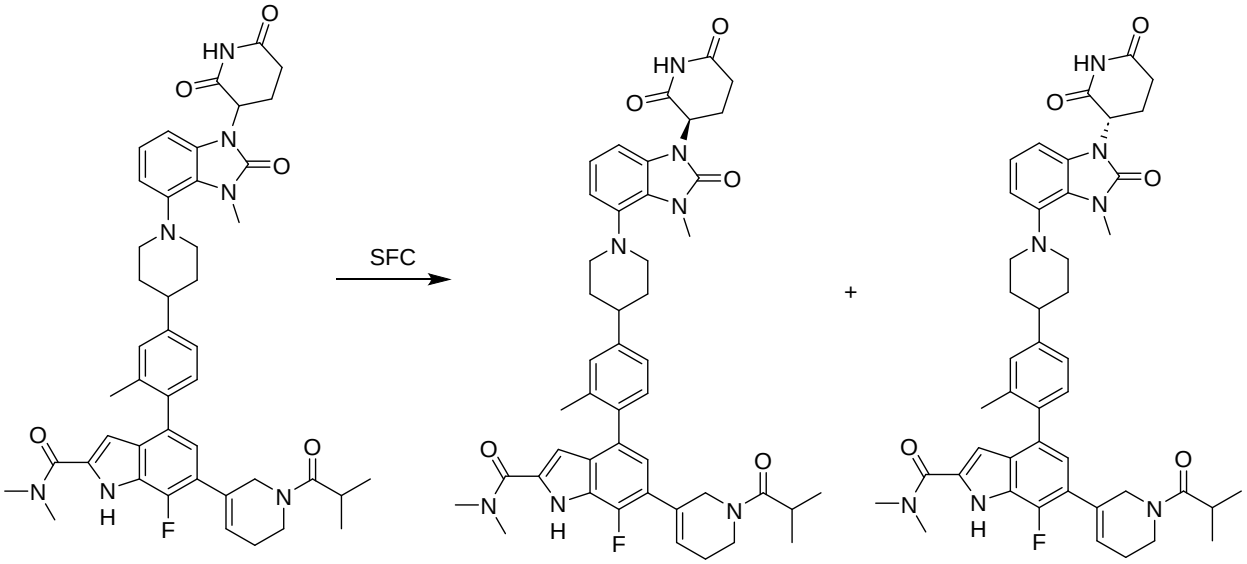
[001891] La 3-((4-(4-(4-bromofenil)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)amino)piperidina-2,6-diona (50

mg, 0.10 mmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm*30mm,10um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH/ACN]; % de B: 60%, modo de elución isocrática) para dar:

[001892] Primer isómero eluyente, (10 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco (LC-MS (ESI^+) *m/z* 790.5 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.01 - 10.51 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.35 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.10 (m, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H)); y

[001893] Segundo isómero eluyente, (10 mg, 20% de rendimiento) como sólido blanco ((LC-MS (ESI^+) *m/z* 790.6 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.92 - 10.57 (m, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.41 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos I-790 y I-791: Síntesis de (R)-4-(4-(1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperidin-4-il)-2-metilfenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida y (S)-4-(4-(1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperidin-4-il)-2-metilfenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida



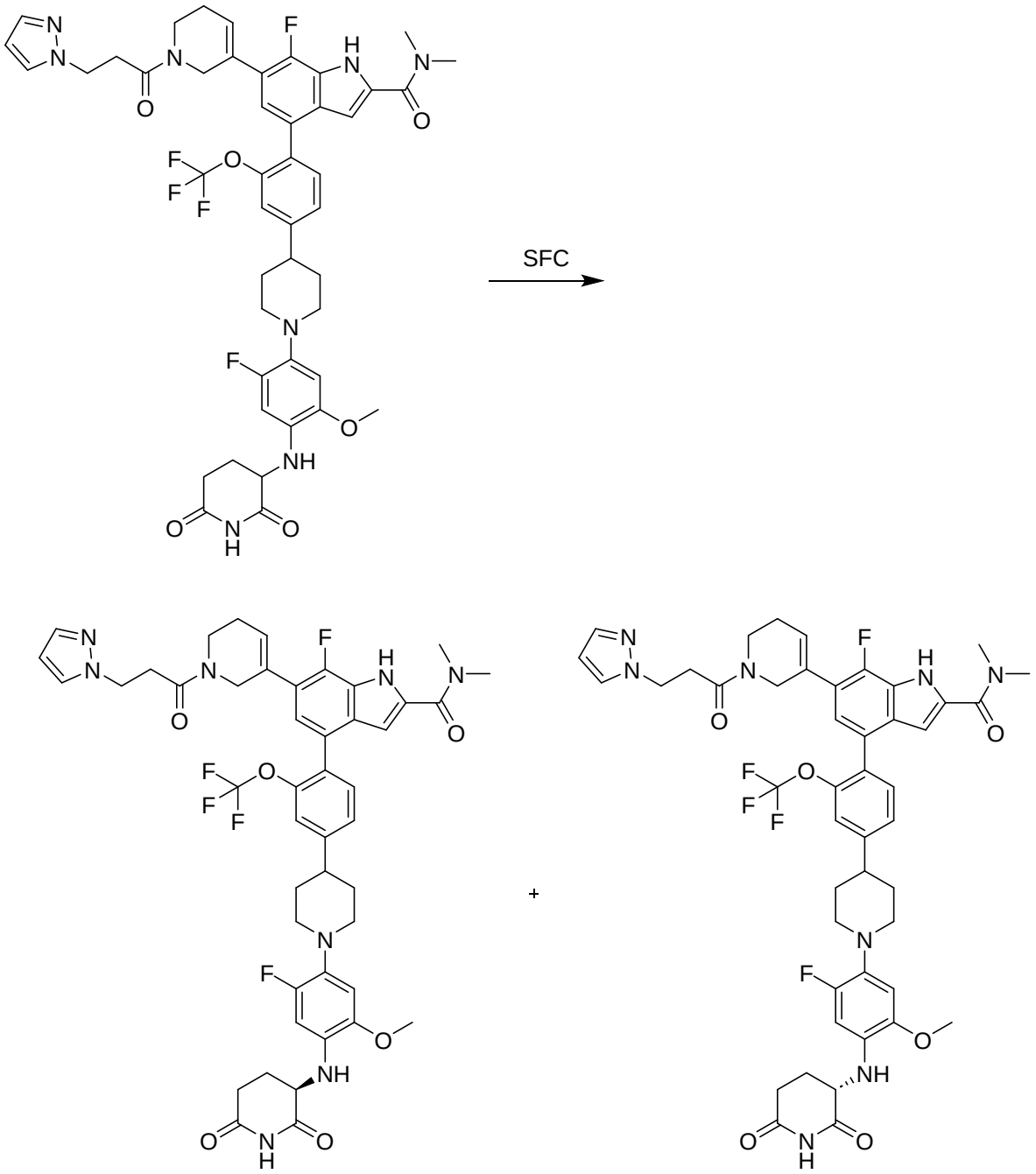
[001894] 4-(4-(1-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)piperidin-4-il)-2-metilfenil)-7-fluoro-6-(1-isobutiril-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (110 mg, 139 μmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK

IA(250mm*30mm,10um);fase móvil: [Hexano-IPA];% de B:70 %, modo de elución isocrática) para dar:

[001895] Primer isómero eluyente, **I-791** (30 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco (LC-MS (ESI+) m/z 788.5 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.14 ((s a, 1H), 11.07 (s a, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.37 (a dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 5H), 3.01 - 2.84 (m, 5H), 2.77 - 2.62 (m, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (s a, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 5H), 1.08 - 0.98 (m, 6H)); y

[001896] Segundo isómero eluyente, **I-790** (32 mg, 29 % de rendimiento) como sólido blanco (LC-MS (ESI+) m/z 788.3 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.13 ((s a, 1H), 11.06 (s a, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (s a, 1H), 5.37 (a dd, *J* = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.26 (a d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 5H), 3.01 - 2.82 (m, 5H), 2.77 - 2.61 (m, 3H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s a, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 5H), 1.09 - 0.95 (m, 6H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos I-792 y I-793: Síntesis de (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida y (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida



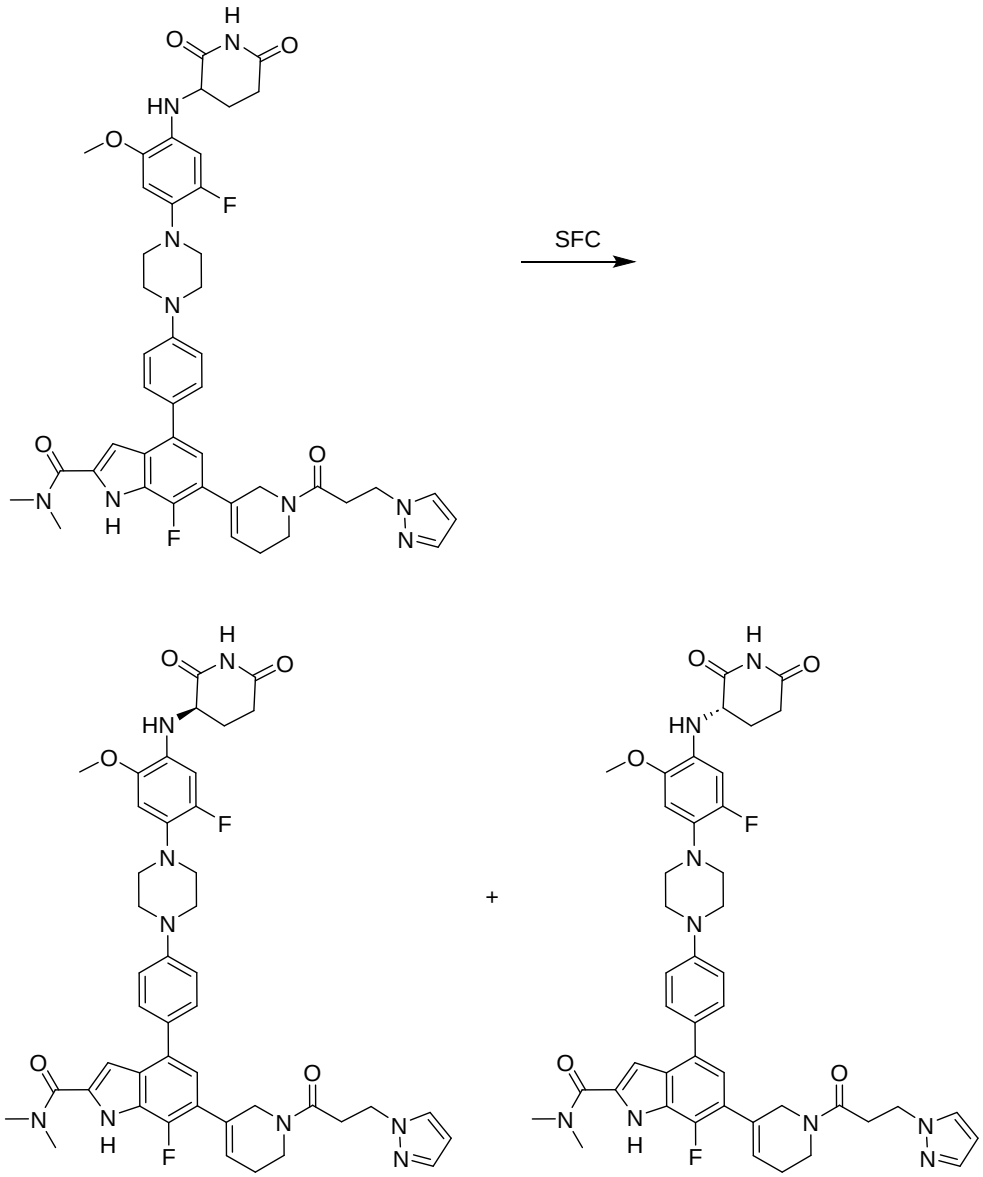
[001897] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (60 mg) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm,10um);fase móvil: [CO2-i-PrOH/ACN]; % de B: 50%, modo de elución isocrática) para dar:

[001898] Primer isómero eluyente, I-793 (10.57 mg, 17.62% de rendimiento) como un sólido blanco

(LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 903.4 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.32 - 12.13 (m, 1H), 10.98 - 10.74 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 2H), 6.24 - 6.07 (m, 2H), 5.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H)) y

[001899] Segundo isómero eluyente I-792 , (13.4 mg, 22% de rendimiento) como sólido blanco ((LC-MS (ESI+) m/z 903.5 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.32 - 12.10 (m, 1H), 11.09 - 10.61 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 2H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos I-794 y I-795: Síntesis de (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida y (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida.



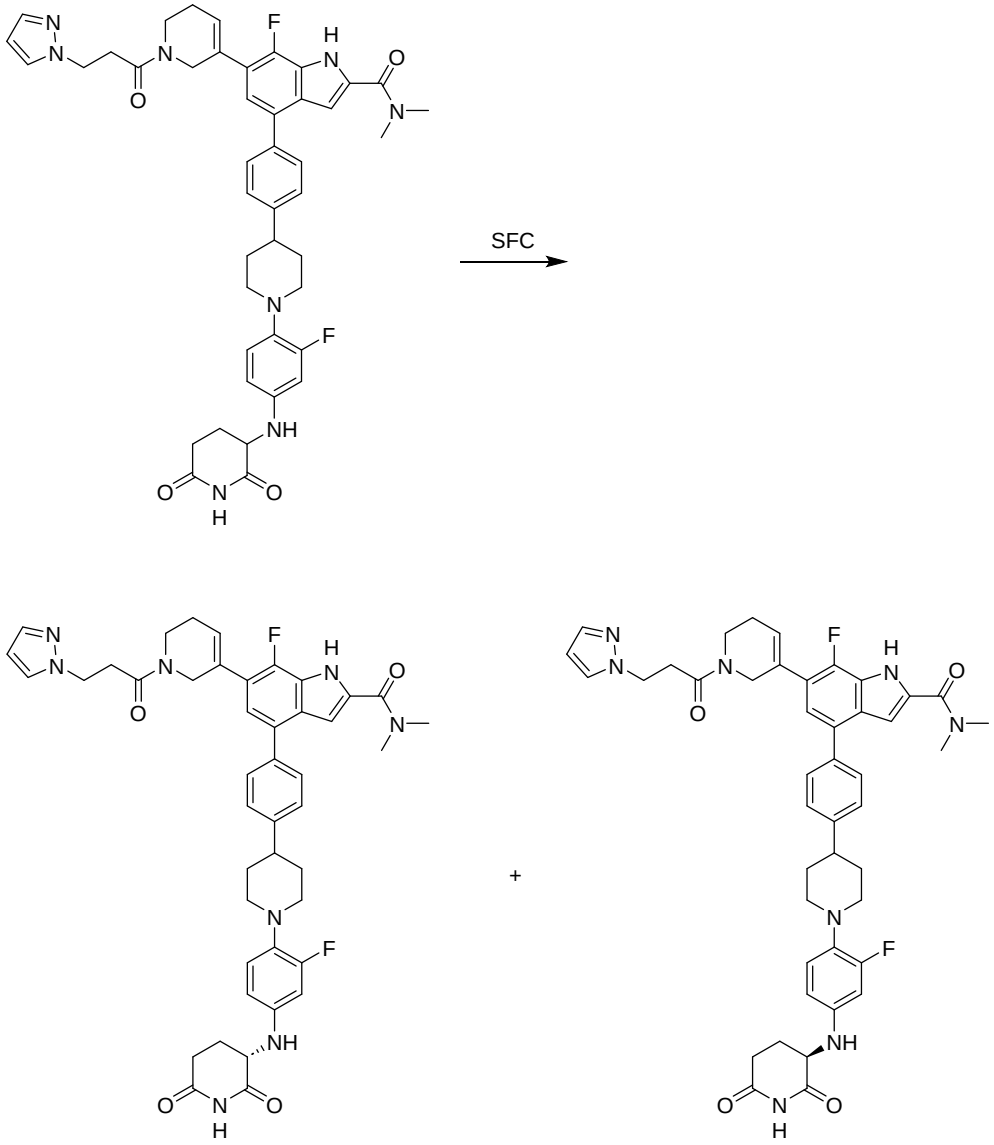
[001900] 4-[4-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]piperazin-1-il]fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (75 mg, 91.47 μmol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250mm*30mm,10um);fase móvil: [HEXANE-IPA(0.1%IPAM)];% de B:100%, modo de elución isocrática). A continuación, cada enantiómero se purificó por HPLC de fase inversa (en condiciones de 0.1% FA) para dar:

[001901] Primer isómero eluyente, I-795 (20 mg, 26% de rendimiento) como sólido blanco(LC-MS (ESI^+) *m/z* 820.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.12 (a d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.–5 - 7.70 (m, 1H), 7.56 (a d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.–5 - 7.37 (m, 1H), 7.12 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.–2 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (s a, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.–4 - 6.11 (m, 2H), 5.–6 - 5.11

(m, 1H), 4.–0 - 4.26 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.59 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (a d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 3.–2 - 3.06 (m, 9H), 3.–1 - 2.99 (m, 1H), 2.–8 - 2.95 (m, 1H), 2.–7 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.34 (s a, 1H), 2.28 (s a, 1H), 2.–9 - 2.11 (m, 1H), 2.–0 - 1.88 (m, 1H)); y

[001902] Segundo isómero eluyente, I-794(10 mg, 13% de rendimiento) como sólido blanco(LC-MS (ESI^+) *m/z* 820.7 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.13 (a d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 10.85 (s a, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.56 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (a d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 2H), 5.14 (a d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.36 (a d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 3.24 - 3.05 (m, 9H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.57 (a d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Ejemplos I-796 y I-797: Síntesis de (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida y (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida.



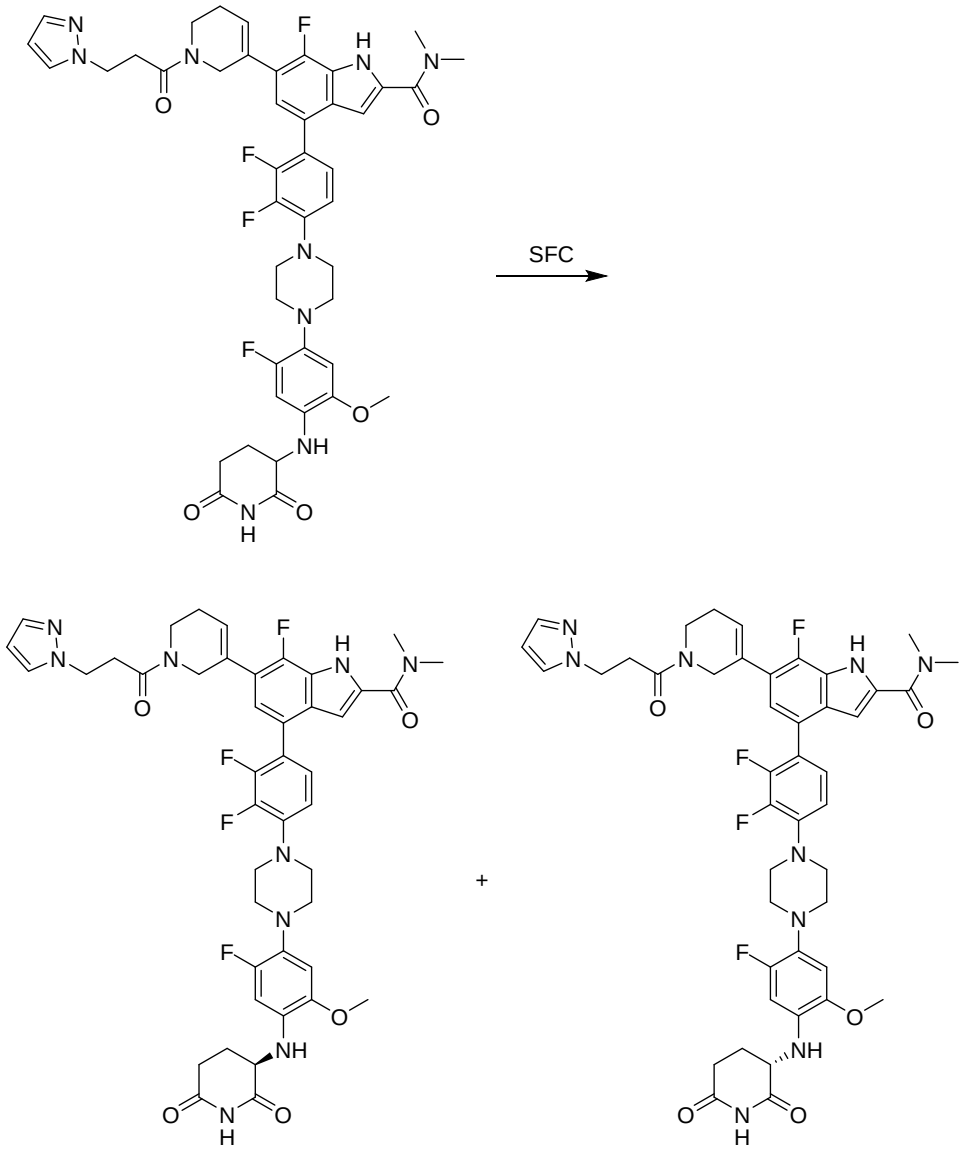
[001903] La 4-[4-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]fenil]-7-fluoro-N,N-dimetil-6-[1-(3-pirazol-1-ilpropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-5-il]-1H-indol-2-carboxamida (0.6 g, 761 μmol) se purificó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm × 30mm, 10um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH/ACN]; % de B:65 %, modo de elución isocrática) para dar:

[001904] Segundo isómero eluyente, I-796(172 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanco (LC-MS (ESI+) m/z 789.4 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.48 - 11.84 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 6.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.10 (m, 2H), 5.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.27 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.02 (m, 6H), 2.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.34 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.95 -

1.79 (m, 5H)); y

[001905] Primer isómero eluyente, I-797 (129 mg, rendimiento del 41 %) como un sólido blanco (LC-MS (ESI+) m/z 789.4 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.48 - 11.94 (m, 1H), 10.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 2H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.27 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.24 - 3.03 (m, 6H), 2.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 5H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

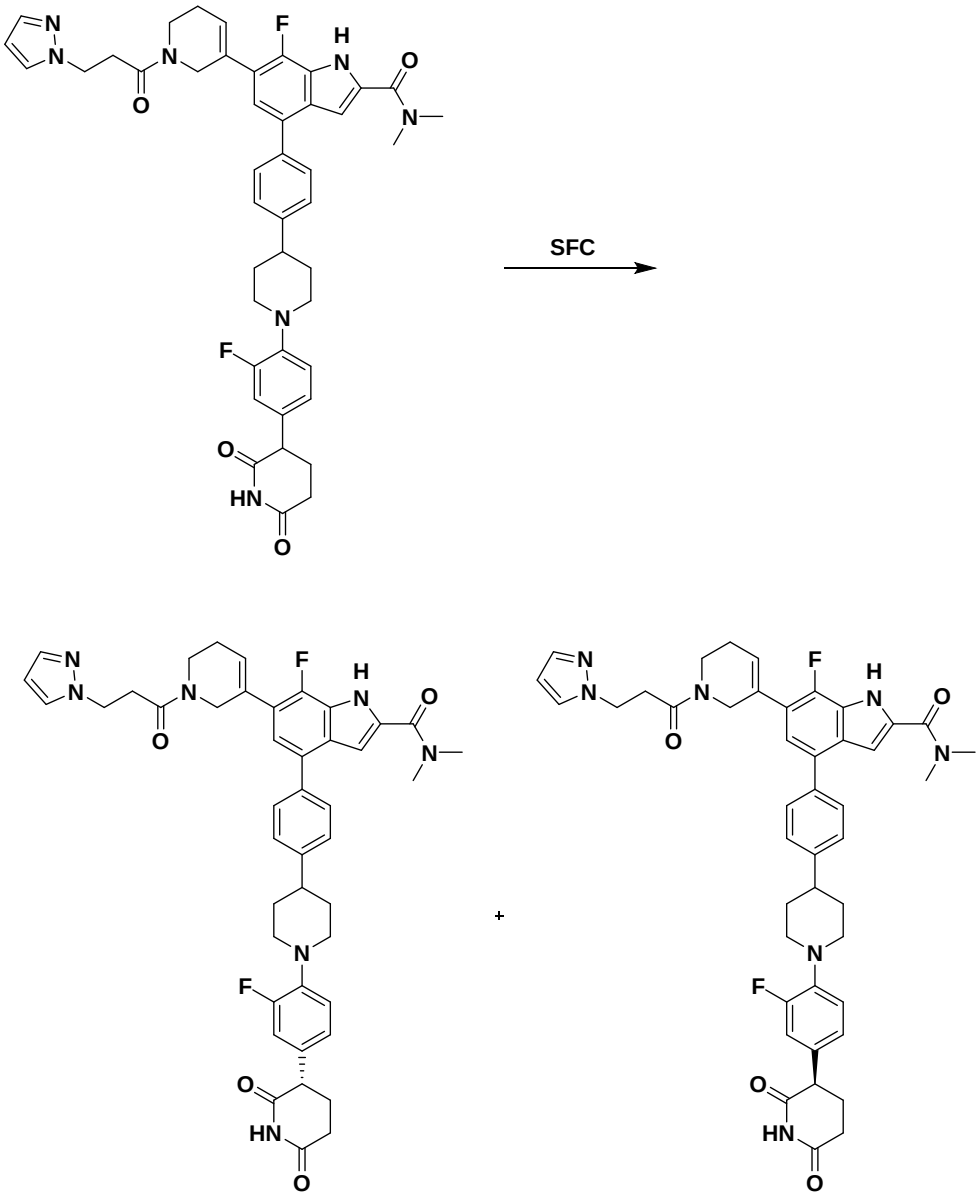
[001906] **Ejemplo I-744 y I-745: (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2,3-difluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-744) y (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2,3-difluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-745)**



[001907] 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2,3-difluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (2.5 g, 2,92 mmol, **I-677**) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IK (250 mm*50 mm,10 um); fase móvil: [Hexano-IPA]; B%:100%, modo de elución isocrática) y luego se purificó por RPLC (0.1% FA) para dar el primer isómero de elución (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2,3-difluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (**I-744**) (680 mg, rendimiento del 21 %, FA, LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 856.5 (M+H)$^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.22 (s, 1H), 10.93 - 10.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz,

1H), 6.22 - 6.11 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.12 (s, 6H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (dq, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H)) y el segundo isómero eluyente (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)piperazin-1-il)-2,3-difluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (**I-745**) (501.5 mg, rendimiento del 20%, FA, LC-MS (ESI^+) *m/z* 856.5 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.26 - 12.17 (m, 1H), 10.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 3H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.12 (s, 6H), 3.01 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H)) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

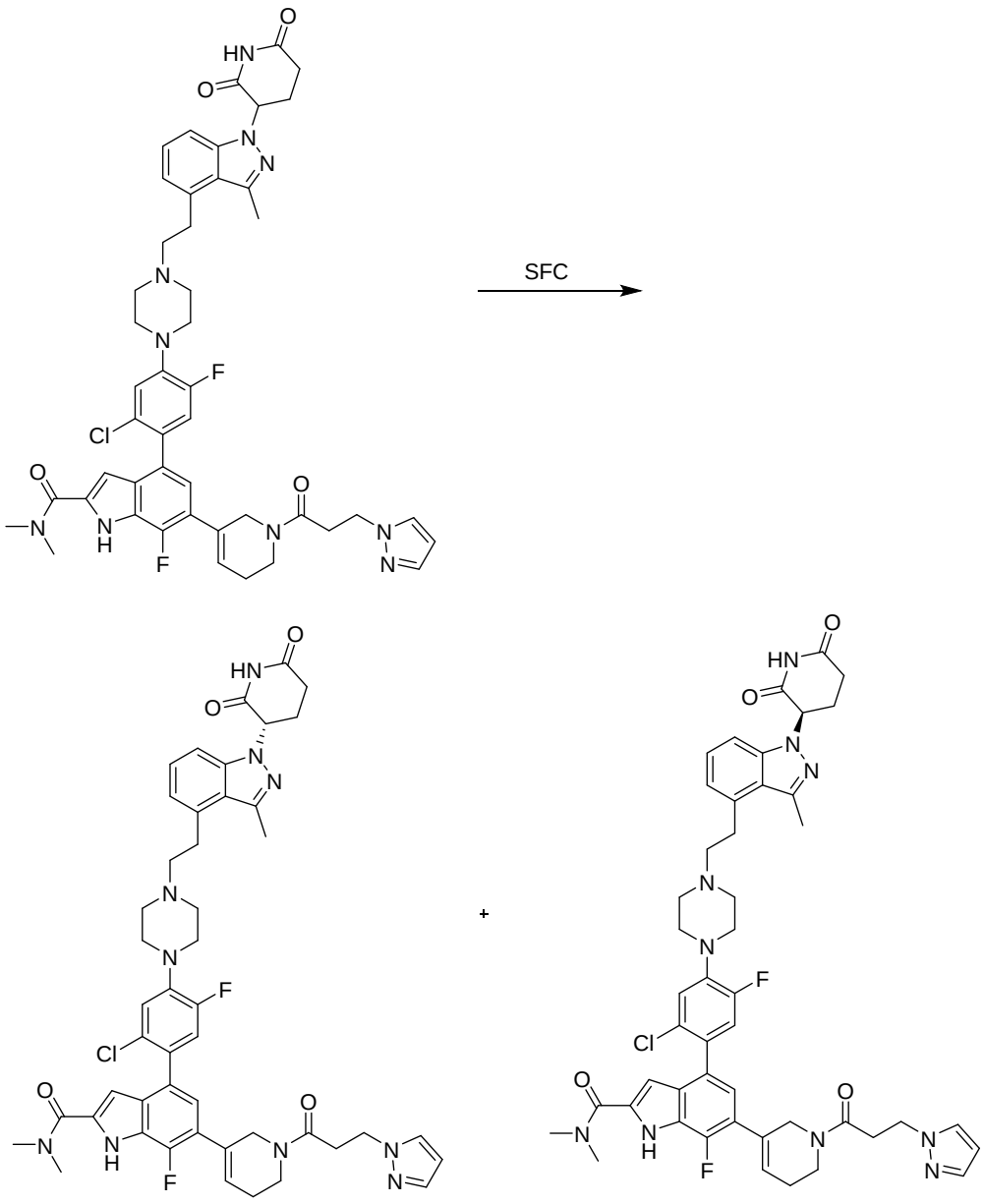
[001908] Ejemplo I-742 y I-743: Síntesis de (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-742) y (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-743)



[001909] La 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.1 g, 1.42 mmol, **I-628**) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250mm*30mm,10um); fase móvil: [CO_2-i-PrOH/ACN];B%:70%, modo de elución isocrática) para dar el primer pico de elución (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (**I-742**) (310 mg, LC-MS (ESI^+) m/z 774.4 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.25 - 12.14 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.09 - 6.97 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 4H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.50 (d, *J* =

11.2 Hz, 2H), 3.28 - 3.05 (m, 6H), 3.03 - 2.94 (m, 3H), 2.82 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 4H)) y el segundo pico de elución (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (**I-743**) (220 mg; LC-MS (ESI^+) m/z 774.2 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.26 - 12.09 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 11.2 Hz, 1H), 7.62 (a d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.09 - 6.96 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.23 - 6.12 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.04 (m, 6H), 2.97 (c, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.82 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.02 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 4H)) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó de forma arbitraria.

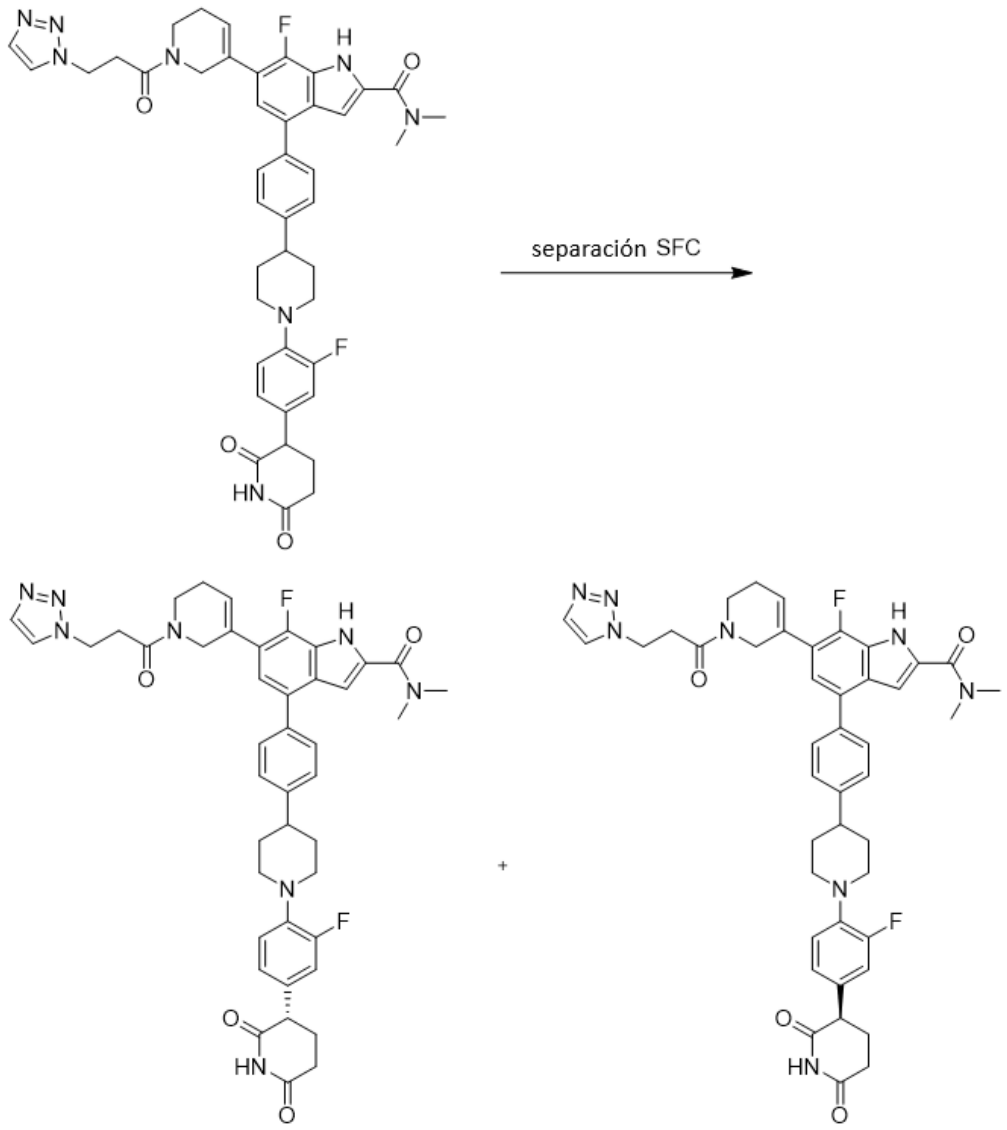
[001910] Ejemplos I-1078 y I-1079: Síntesis de (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-il)-4-(2-cloro-4-(4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-1078) y (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-4-(4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-1079)



[001911] A una solución de 6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-4-(4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1 g, **I-931**) se purificó por HPLC en fase inversa (columna: REGIS(S,S)WHELK-O1(250 mm*25 mm, 10 um); fase móvil: [CO2-i-PrOH/ACN];B%:80%, modo de elución isocrática) para dar (S)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-4-(4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (80 mg, 80% rendimiento) como sólido blanco (LC-MS (ESI^+) *m/z* 891.3 $(M+H)^+$;^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.24 - 12.13 (m, 1H), 11.11 - 11.01 (m, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H),

6.57 - 6.44 (m, 1H), 6.29 - 6.05 (m, 2H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 10H), 3.04 (s a, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 12H), 2.33 (s a, 4H)) y (R)-6-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(2-cloro-4-(4-(2-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-1H-indazol-4-il)etil)piperazin-1-il)-5-fluorofenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (72 mg, 72% de rendimiento) como sólido blanco (LC-MS (ESI^+) *m/z* 891.3 $(M+H)^+$; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.24 - 12.13 (m, 1H), 11.11 - 11.01 (m, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 1H), 6.29 - 6.05 (m, 2H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 10H), 3.04 (s a, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 12H), 2.33 (s a, 4H)). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

[001912] (S)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-1438) y (R)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (I-1439)



[001913] La 6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (3,5 g, **I-1015**) se separó por separación SFC (columna: REGIS (s,s) WHELK-O1(250mm×50mm,10um);fase móvil: [Hexano-EtOH/CAN(4:1)];B%:95%, modo de elución isocrática) para dar los dos isómeros. La primera fracción se recogió como (S)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.4 g, 35 % de rendimiento (^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.27 -

2.99 (m, 8H), 2.82 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 775.3 (M+H)$^+$). La segunda fracción se recogió como (R)-6-(1-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)fenil)-7-fluoro-N,N-dimetil-1H-indol-2-carboxamida (1.4 g, 35 % de rendimiento). (^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 - 6.96 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 8H), 2.82 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.73 (td, *J* = 4.4, 15.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 4H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 775.3 (M+H)$^+$). La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se asignó arbitrariamente.

Tabla 13: Compuestos sintetizados mediante otros métodos

I-#	**LCMS (ESI+) m/z (M+H)+**	**^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ**
I-1	852.9	11.77 - 11.53 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 4H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.95 - 2.71 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 4H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 2H)
I-2	852.9	11.67 (s, 1H), 11.09 (s a, 1H), 8.34 (s a, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.57 (a d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.07 (a d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 - 6.97 (m, 2H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (s a, 1H), 6.33 (s a, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 3.64 (s a, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.22 - 3.21 (m, 3H), 3.16 (s a, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.57 - 2.55 (m, 3H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 2.33 (s a, 2H), 1.99 (a dd, J = 4.8, 10.4 Hz, 2H), 1.83 (s a, 2H)
I-104	417.0[b]	11.77 - 11.51 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.63 - 6.53 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.20 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.19 (s, 4H), 3.14 - 2.99 (m, 6H), 2.69 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 4H), 1.35 (s, 6H)
I-119	843.3	11.09 - 11.02 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 2.0, 8.8

		Hz, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.59 (td, *J* = 5.6, 17.2 Hz, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 6H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 4H), 2.60 (s, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.99 (dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 3H), 1.50 - 1.42 (m, 1H)
I-144	698.4	11.98 - 11.85 (m, 1H), 11.29 - 10.99 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 6.98 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.34 (a d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s a, 4H), 3.19 - 3.07 (m, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (a d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H)
I-167	780.5	11.63 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 6.29 (s a, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 2H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 6H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.67 (s a, 2H), 2.63 (s a, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.33 (s a, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H)
I-168	732.5	11.53 - 11.47 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 4H), 6.92 (s a, 1H), 6.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.26 (s a, 1H), 4.64 (t a, J = 6.8 Hz, 2H), 4.38 (s a, 1H), 4.34 (s a, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (t a, J = 5.3 Hz, 1H), 3.57 (t a, J = 5.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.15 (s a, 1H), 3.13 (a d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.10 (s a, 1H), 3.09 (s a, 1H), 3.02 (s a, 1H), 2.99 (s a, 2H), 2.97 - 2.96 (m, 1H), 2.95 (s a, 1H), 2.68 (a d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (s a, 1H), 2.24 (a d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.00 (a dd, J = 4.3, 8.8 Hz, 1H), 1.84 (a d, J = 1.0 Hz, 2H)
I-171	751.6	10.75 (s, 1H), 8.11 (a d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (a d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.00 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 (a d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.09 (s a, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 3.92 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (a dd, *J* = 5.2, 10.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.45 (t a, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s a, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.04 (s a, 3H), 2.97 (a d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.10 (s a, 2H), 1.84 (s a, 6H)
I-176	802.9	11.55 - 11.43 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.35 - 6.23 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.27 (a dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.64 (t a, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (t a, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.45 (t a, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (td, *J* = 6.8, 18.0 Hz, 4H), 3.03 - 2.83 (m, 6H), 2.58 (s a, 4H), 2.39 - 2.13 (m, 5H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 4H)
I-178	749.5	11.94 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 5H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 - 3.34 (m, 4H), 3.20 - 2.80 (m, 6H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.88 - 1.66 (m, 2H)
I-193	855.5	12.22 - 12.12 (m, 1H), 10.85 - 10.77 (m, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.24 - 6.15 (m, 1H), 4.54 - 4.40

		(m, 3H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.23 (s a, 6H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 5H), 2.58 (a d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.91 (a d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H).
I-194	856.3	10.81 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 5H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 4H), 2.57 (s, 11H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.60 - 1.39 (m, 1H) LC-MS (ESI+) m/z 856.3(M+H) +
I-201	888.4	12.14 (a d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.12 (s a, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.16 - 6.06 (m, 2H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.63 (c, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 5H), 2.72 - 2.59 (m, 5H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.27 (a d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.18 (t a, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 3H)
I-218	777.3	12.03 (s a, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.52 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (a d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.85 (s a, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 3H), 3.25 (s a, 4H), 3.19 - 3.08 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 8H), 2.55 (s a, 3H), 2.04 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.40 (m, 1H)
I-231	859.4	11.99 (a d, *J* = 8 Hz, 1H), 11.06 (a d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 3.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s a, 4H), 3.58 (t a, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.45 (t a, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 5H), 2.62 (a d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.81 (a d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.66 (a d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.56 (s a, 4H), 1.36 (s, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 3H)
I-251	789.4	12.12 - 11.85 (m, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.24 - 6.16 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 8H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 6H), 2.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.23 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.00 (*J* = 4.8, 13.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 4H)
I-280	870.4	12.17 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 3H), 4.41 - 4.20 (m, 4H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 4H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.92 (td, J = 7.6, 14.4 Hz, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.60 (s, 4H), 2.12 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)
I-378	684.1	11.98 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* =

		5.6, 10.8 Hz, 1H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.65 (td, *J* = 6.4, 12.4 Hz, 1H), 3.23 - 2.93 (m, 9H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.94 - 1.72 (m, 3H), 1.62 - 1.42 (m, 1H)
I-409	881.3	11.11 (s, 1H), 7.97 - 7.99 (m, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 7.03 - 6.89 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.47 - 6.49 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 6H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H)
I-514	720.4	12.24 - 12.11 (m, 1H), 10.94 - 10.63 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (t a, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 4H), 6.84 (a d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.23 - 6.10 (m, 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 4.36 (a d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.23 (s a, 7H), 3.15 - 2.99 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 8H), 2.43 - 2.26 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.77 (m, 1H)
I-673	790.3	11.76 (s a, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.68 (a d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.11 - 6.81 (m, 5H), 6.18 - 6.10 (m, 2H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.25 (a d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 3.10 (s a, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.34 (a d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.27 (a d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.96 (s a, 4H)
I-805	830.3	12.19 - 12.10 (m, 1H), 11.16 - 11.05 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 4H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.16 - 6.10 (m, 1H), 5.39 (a dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 5H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 6H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.60 (s a, 1H), 2.38 (s a, 1H), 2.27 (a d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)
I-909	781.1	11.93 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 (a d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.09 - 6.02 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.31 (s a, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s a, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 8H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 4H), 2.58 (a dd, J = 7.6, 15.6 Hz, 7H), 2.37 (s a, 2H), 2.23 (s a, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 9H), 1.59 - 1.51 (m, 4H)
I-913	873.1	12.21 - 12.16 (m, 1H), 11.12 - 11.07 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (a d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (s a, 1H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.31 - 3.29 (m, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 4H), 3.02 (s a, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 5H), 2.38 (a d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H)
I-942	826.4	12.20 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 13.2 Hz, 1H), 6.88 (s a, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.11 (m, 2H), 5.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 5H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 6H), 3.07 (s, 7H), 3.01 - 2.93 (m, 3H), 2.74 (dt, J = 6.4, 11.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H)
I-943	789.3	12.31 - 12.13 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m,

		2H), 3.28 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.00 (m, 6H), 3.00 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.93 (m, 1H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.04 (s, 4H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 6H)
I-944	854.5	12.22 - 12.02 (m, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 4H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 6.22 - 6.09 (m, 2H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 3H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 3.21 - 2.99 (m, 6H), 2.95 - 2.86 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 1.04 - 0.98 (m, 3H)

Ejemplo 8. Resultados del Ensayo STAT6

Resultados de STAT6 HTRF

[001914] Los ensayos de unión HTRF se realizaron utilizando 0.15 nM de STAT6 truncada biotinilada (123-632)-avi purificada de E.coli, 1X Estreptavidina-terbio (CisBio) preparada mezclando SA-Tb en tampón de detección PPI (CisBio), 20 nM de sonda propia marcada con fluoresceína y compuestos de ensayo en tampón de ensayo consistente en 50 mM HEPES-Na pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 0.1 % Tween-20 con un volumen final de 20 ul. Los compuestos se disolvieron a 10 mM en DMSO al 100 % y se realizó una valoración de 11 puntos con diluciones seriadas de 3 veces en microplacas blancas opacas de 384 pocillos. Las placas de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las placas se centrifugaron a bajas revoluciones durante 5 minutos y se midió la relación de intensidades de fluorescencia en las longitudes de onda de emisión para el aceptor de fluoresceína (520 nm) y el donante de terbio (495 nm) en el lector de placas Envision. El % de inhibición se calculó a partir de la relación 520/495 generada al utilizar el compuesto de control positivo patentado para una inhibición del 100 % y reacciones sólo con DMSO para una inhibición del 0 %. Se procesaron los datos y se generaron curvas dosis-respuesta utilizando GraphPad Prism para determinar la concentración necesaria para inhibir el 50 % de la señal HTRF (IC_{50}).

[001915] Los resultados del HTRF de STAT6 se muestran en la Tabla 14. Los códigos de letras para IC_{50} (µM) incluyen: A (<0.1 µM); B (0.1 – 1 µM); C (>1 – 10 µM); D (>10 – 100 µM); E (>100 µM); y F (no probado).

Tabla 14. Resultados de STAT6 HTRF

I-n.º	STAT6 HTRF: Media IC_{50} (µM)
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	C
I-6	B
I-7	B
I-8	B
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	A
I-14	A
I-15	D
I-16	F
I-17	B

I-18	C
I-19	D
I-20	C
I-21	C
I-22	A
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	F
I-38	F
I-39	F
I-40	A
I-41	A
I-42	B
I-43	B
I-44	B
I-45	F
I-46	B
I-47	F
I-48	F
I-49	A
I-50	C
I-51	C
I-52	A
I-53	B
I-54	D
I-55	C
I-56	D
I-57	C
I-58	C
I-59	B
I-60	D

I-62	A
I-63	B
I-64	A
I-65	F
I-66	F
I-67	B
I-68	D
I-69	D
I-70	D
I-71	D
I-72	D
I-73	D
I-74	D
I-75	D
I-76	D
I-77	C
I-78	D
I-79	C
I-80	B
I-81	B
I-82	B
I-83	B
I-84	B
I-85	A
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-90	D
I-91	D
I-92	D
I-93	D
I-94	D
I-95	D
I-96	D
I-97	A
I-99	F
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	B
I-106	F

I-107	F
I-108	F
I-109	F
I-110	D
I-111	A
I-112	A
I-113	D
I-114	A
I-115	A
I-116	A
I-117	A
I-118	A
I-119	A
I-120	A
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	B
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	B
I-136	A
I-137	B
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	C
I-146	A
I-147	A
I-148	A
I-149	A

I-150	A
I-151	A
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	B
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	C
I-173	A
I-174	B
I-175	C
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	C
I-180	A
I-181	A
I-182	D
I-183	B
I-184	C
I-185	C
I-186	D
I-187	D
I-188	D
I-189	A
I-190	B
I-191	C
I-192	A

I-193	C
I-194	D
I-195	A
I-196	B
I-197	C
I-198	B
I-199	D
I-200	B
I-201	B
I-202	C
I-203	D
I-204	F
I-205	D
I-206	D
I-207	C
I-208	D
I-209	C
I-210	C
I-211	D
I-212	D
I-213	C
I-214	D
I-215	C
I-216	A
I-217	A
I-218	B
I-219	C
I-220	B
I-221	A
I-222	A
I-223	D
I-224	A
I-225	B
I-226	A
I-227	B
I-228	D
I-229	B
I-230	B
I-231	B
I-232	A
I-233	B
I-234	A
I-235	B

I-236	A
I-237	C
I-238	A
I-239	C
I-240	A
I-241	D
I-242	A
I-243	A
I-244	C
I-245	D
I-246	D
I-247	A
I-248	A
I-249	A
I-250	A
I-251	B
I-252	A
I-253	A
I-254	A
I-255	A
I-256	C
I-257	C
I-258	C
I-259	A
I-260	A
I-261	A
I-262	B
I-263	B
I-264	A
I-265	B
I-266	C
I-267	A
I-268	C
I-269	D
I-270	C
I-271	B
I-272	D
I-273	C
I-274	A
I-275	A
I-276	B
I-277	A
I-278	B

I-279	D
I-280	C
I-281	B
I-282	C
I-283	A
I-284	D
I-285	D
I-286	A
I-287	C
I-288	B
I-289	D
I-290	B
I-291	D
I-292	C
I-293	D
I-294	C
I-295	D
I-296	D
I-297	B
I-298	C
I-299	C
I-300	C
I-301	C
I-302	C
I-303	D
I-304	B
I-305	C
I-306	D
I-307	C
I-308	C
I-309	A
I-310	C
I-311	C
I-312	D
I-313	B
I-314	D
I-315	B
I-316	A
I-317	B
I-318	C
I-319	B
I-320	C
I-321	C

I-322	D
I-323	D
I-324	A
I-325	D
I-326	C
I-327	D
I-328	B
I-329	C
I-330	A
I-331	C
I-332	D
I-333	D
I-334	B
I-335	C
I-336	B
I-337	B
I-338	C
I-339	A
I-340	B
I-341	A
I-342	B
I-343	C
I-344	D
I-345	C
I-346	D
I-347	B
I-348	C
I-349	B
I-350	C
I-351	A
I-352	D
I-353	C
I-354	C
I-355	A
I-356	C
I-357	B
I-358	B
I-359	B
I-360	B
I-361	D
I-362	C
I-363	C
I-364	C

I-365	C
I-366	C
I-367	C
I-368	B
I-369	A
I-370	B
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	B
I-376	A
I-377	B
I-378	C
I-379	C
I-380	C
I-381	A
I-382	C
I-383	A
I-384	A
I-385	B
I-386	B
I-387	D
I-388	B
I-389	B
I-390	B
I-391	B
I-392	B
I-393	C
I-394	C
I-395	C
I-396	A
I-397	D
I-398	C
I-399	C
I-400	A
I-401	B
I-402	A
I-403	B
I-404	C
I-405	B
I-406	C
I-407	B

I-408	A
I-409	B
I-410	C
I-411	B
I-412	B
I-413	B
I-414	B
I-415	B
I-416	D
I-417	C
I-418	B
I-419	B
I-420	C
I-421	C
I-422	C
I-423	A
I-424	B
I-425	C
I-426	B
I-427	B
I-428	B
I-429	A
I-430	B
I-431	B
I-432	B
I-433	A
I-434	B
I-435	B
I-436	C
I-437	D
I-438	A
I-439	C
I-440	C
I-441	A
I-442	C
I-443	A
I-444	B
I-445	B
I-446	B
I-447	C
I-448	C
I-449	B
I-450	B

I-451	B
I-452	A
I-453	B
I-454	C
I-455	C
I-456	B
I-457	A
I-458	B
I-459	B
I-460	B
I-461	C
I-462	B
I-463	A
I-464	A
I-465	B
I-466	A
I-467	A
I-468	A
I-469	A
I-470	A
I-471	B
I-472	B
I-473	B
I-474	B
I-475	A
I-476	B
I-477	C
I-478	A
I-479	C
I-480	A
I-481	B
I-482	B
I-483	B
I-484	B
I-485	A
I-486	B
I-487	C
I-488	A
I-489	C
I-490	B
I-491	B
I-492	B
I-493	B

I-494	A
I-495	A
I-496	B
I-497	A
I-498	C
I-499	A
I-500	A
I-501	A
I-502	A
I-503	A
I-504	A
I-505	C
I-506	D
I-507	A
I-508	A
I-509	B
I-510	C
I-511	B
I-512	A
I-513	A
I-514	B
I-515	C
I-516	D
I-517	D
I-518	B
I-519	C
I-520	C
I-521	B
I-522	A
I-523	B
I-524	B
I-525	C
I-526	A
I-527	B
I-528	D
I-529	C
I-530	C
I-531	C
I-532	B
I-533	B
I-534	B
I-535	C
I-536	B

I-537	B
I-538	C
I-539	B
I-540	A
I-541	A
I-542	B
I-543	A
I-544	A
I-545	A
I-546	A
I-547	B
I-548	C
I-549	D
I-550	C
I-551	A
I-552	A
I-553	B
I-554	B
I-555	D
I-556	C
I-557	D
I-558	D
I-559	C
I-560	A
I-561	B
I-562	B
I-563	A
I-564	B
I-565	B
I-566	C
I-567	A
I-568	A
I-569	D
I-570	A
I-571	A
I-572	A
I-573	A
I-574	A
I-575	A
I-576	A
I-577	A
I-578	A
I-579	B

I-580	C
I-581	C
I-582	A
I-583	C
I-584	A
I-585	A
I-586	D
I-587	A
I-588	A
I-589	A
I-590	A
I-591	A
I-592	A
I-593	A
I-594	B
I-595	A
I-596	A
I-597	A
I-598	B
I-599	A
I-600	A
I-601	A
I-602	C
I-603	B
I-604	A
I-605	B
I-606	D
I-607	C
I-608	B
I-609	C
I-610	D
I-611	D
I-612	B
I-613	A
I-614	B
I-615	C
I-616	B
I-617	C
I-618	C
I-619	A
I-620	C
I-621	A
I-622	A

I-623	A
I-624	A
I-625	A
I-626	B
I-627	A
I-628	A
I-629	A
I-630	B
I-631	C
I-632	C
I-633	C
I-634	C
I-635	A
I-636	A
I-637	B
I-638	C
I-639	B
I-640	B
I-641	D
I-642	D
I-643	C
I-644	D
I-645	C
I-646	C
I-647	C
I-648	C
I-649	C
I-650	B
I-651	A
I-652	B
I-653	A
I-654	D
I-655	D
I-656	D
I-657	D
I-658	B
I-659	A
I-660	B
I-661	A
I-662	B
I-663	D
I-664	C
I-665	C

I-666	B
I-667	C
I-668	C
I-669	A
I-670	C
I-671	C
I-672	C
I-673	C
I-674	C
I-675	A
I-676	A
I-677	A
I-678	B
I-679	B
I-680	A
I-681	A
I-682	B
I-683	B
I-684	C
I-685	C
I-686	C
I-687	B
I-688	A
I-689	A
I-690	B
I-691	C
I-692	A
I-693	A
I-694	A
I-695	A
I-696	A
I-697	A
I-698	B
I-699	A
I-700	A
I-701	A
I-702	A
I-703	F
I-704	A
I-705	F
I-706	A
I-707	C
I-708	C

I-709	A
I-710	A
I-711	B
I-712	D
I-713	B
I-714	B
I-715	A
I-716	A
I-717	B
I-718	C
I-719	A
I-720	D
I-721	C
I-722	D
I-723	C
I-724	D
I-725	A
I-726	A
I-727	A
I-728	A
I-729	A
I-730	A
I-731	A
I-732	C
I-733	A
I-734	A
I-735	A
I-736	A
I-737	B
I-738	A
I-739	B
I-740	B
I-741	A
I-742	A
I-743	A
I-744	A
I-745	A
I-746	B
I-747	B
I-748	B
I-749	B
I-750	A
I-751	B

I-752	B
I-753	C
I-754	A
I-755	B
I-756	B
I-757	A
I-758	A
I-759	A
I-760	C
I-761	A
I-762	A
I-763	A
I-764	B
I-765	C
I-766	B
I-767	C
I-768	A
I-769	A
I-770	A
I-771	A
I-772	B
I-773	A
I-774	B
I-775	A
I-776	A
I-777	C
I-778	A
I-779	A
I-780	A
I-781	A
I-782	A
I-783	A
I-784	A
I-785	A
I-786	B
I-787	D
I-788	A
I-789	A
I-790	C
I-791	C
I-792	A
I-793	A
I-794	F

I-795	A
I-796	A
I-797	A
I-798	A
I-799	F
I-800	A
I-801	A
I-802	A
I-803	C
I-804	C
I-805	F
I-806	C
I-807	D
I-808	A
I-809	A
I-810	D
I-811	D
I-812	C
I-813	B
I-814	B
I-815	D
I-816	B
I-817	B
I-818	C
I-819	B
I-820	C
I-821	C
I-822	C
I-823	C
I-824	A
I-825	A
I-826	C
I-827	B
I-828	B
I-829	F
I-830	A
I-831	A
I-832	A
I-833	C
I-834	C
I-835	A
I-836	B
I-837	C

I-838	A
I-839	B
I-840	D
I-841	C
I-842	A
I-843	C
I-844	B
I-845	B
I-846	B
I-847	A
I-848	B
I-849	C
I-850	D
I-851	C
I-852	D
I-853	C
I-854	D
I-855	B
I-856	A
I-857	A
I-858	C
I-859	B
I-860	A
I-861	A
I-862	C
I-863	D
I-864	C
I-865	B
I-866	B
I-867	B
I-868	A
I-869	C
I-870	D
I-871	C
I-872	C
I-873	C
I-874	B
I-875	B
I-876	C
I-877	A
I-878	C
I-879	D
I-880	A

I-881	A
I-882	A
I-883	B
I-884	B
I-885	C
I-886	A
I-887	A
I-888	C
I-889	C
I-890	B
I-891	D
I-892	C
I-893	A
I-894	C
I-895	B
I-896	C
I-897	A
I-898	C
I-899	C
I-900	D
I-901	C
I-902	F
I-903	A
I-904	A
I-905	A
I-906	A
I-907	A
I-908	B
I-909	A
I-910	C
I-911	A
I-912	B
I-913	C
I-914	B
I-915	D
I-916	D
I-917	D
I-918	C
I-919	F
I-920	F
I-921	C
I-922	C
I-923	C

I-924	D
I-925	A
I-926	A
I-927	D
I-928	B
I-929	B
I-930	D
I-931	F
I-932	C
I-933	F
I-934	A
I-935	B
I-936	D
I-937	D
I-938	A
I-939	A
I-940	A
I-941	A
I-942	A
I-943	B
I-944	C
I-945	B
I-946	A
I-947	B
I-948	A
I-949	F
I-950	A
I-951	F
I-952	F
I-953	F
I-954	F
I-955	F
I-956	F
I-957	F
I-958	F
I-959	F
I-960	F
I-961	A
I-962	C
I-963	C
I-964	D
I-965	C
I-966	B

I-967	C
I-968	B
I-969	B
I-970	B
I-971	B
I-972	B
I-973	B
I-974	D
I-975	A
I-976	A
I-977	A
I-978	C
I-979	A
I-980	A
I-981	A
I-982	C
I-983	D
I-984	A
I-985	C
I-986	A
I-987	B
I-988	B
I-989	D
I-990	A
I-991	A
I-992	D
I-993	A
I-994	A
I-995	A
I-996	A
I-997	A
I-998	A
I-999	A
I-1000	A
I-1001	A
I-1002	A
I-1003	A
I-1004	A
I-1005	A
I-1006	A
I-1007	F
I-1008	B
I-1009	F

I-1010	A
I-1011	A
I-1012	A
I-1013	A
I-1014	A
I-1015	A
I-1016	F
I-1017	A
I-1018	B
I-1019	A
I-1020	A
I-1021	B
I-1022	A
I-1023	A
I-1024	A
I-1025	B
I-1026	A
I-1027	A
I-1028	A
I-1029	A
I-1030	A
I-1031	A
I-1032	A
I-1033	A
I-1034	A
I-1035	A
I-1036	A
I-1037	A
I-1038	A
I-1039	A
I-1040	A
I-1041	A
I-1042	A
I-1043	A
I-1044	A
I-1045	A
I-1046	B
I-1047	A
I-1048	A
I-1049	A
I-1050	A
I-1051	A
I-1052	A

I-1053	A
I-1054	A
I-1055	A
I-1056	A
I-1057	A
I-1058	A
I-1059	A
I-1060	A
I-1061	A
I-1062	A
I-1063	A
I-1064	A
I-1065	A
I-1066	A
I-1067	A
I-1068	A
I-1069	A
I-1070	A
I-1071	A
I-1072	F
I-1073	A
I-1074	A
I-1075	F
I-1076	A
I-1077	A
I-1078	A
I-1079	A
I-1080	B
I-1081	C
I-1082	B
I-1083	C
I-1084	A
I-1085	A
I-1086	A
I-1087	A
I-1088	A
I-1089	A
I-1090	A
I-1091	B
I-1092	A
I-1093	A
I-1094	C
I-1095	A

I-1096	C
I-1097	A
I-1098	A
I-1099	A
I-1100	A
I-1101	A
I-1102	A
I-1103	A
I-1104	A
I-1105	C
I-1106	B
I-1107	A
I-1108	A
I-1109	A
I-1110	A
I-1111	A
I-1112	B
I-1113	A
I-1114	B
I-1115	B
I-1116	A
I-1117	A
I-1118	A
I-1119	A
I-1120	A
I-1121	A
I-1122	A
I-1123	A
I-1124	B
I-1125	A
I-1126	A
I-1127	A
I-1128	A
I-1129	B
I-1130	B
I-1131	A
I-1132	B
I-1133	A
I-1134	A
I-1135	A
I-1136	A
I-1137	A
I-1138	B

I-1139	A
I-1140	B
I-1141	B
I-1142	B
I-1143	A
I-1144	A
I-1145	A
I-1146	A
I-1147	A
I-1148	A
I-1149	A
I-1150	A
I-1151	A
I-1152	B
I-1153	A
I-1154	A
I-1155	A
I-1156	A
I-1157	B
I-1158	B
I-1159	B
I-1160	B
I-1161	B
I-1162	A
I-1163	B
I-1164	B
I-1165	B
I-1166	A
I-1167	A
I-1168	B
I-1169	A
I-1170	B
I-1171	A
I-1172	C
I-1173	A
I-1174	A
I-1175	B
I-1176	A
I-1177	A
I-1178	D
I-1179	A
I-1180	B
I-1181	C

I-1182	A
I-1183	A
I-1184	A
I-1185	B
I-1186	A
I-1187	A
I-1188	A
I-1189	A
I-1190	A
I-1191	A
I-1192	A
I-1193	A
I-1194	A
I-1195	A
I-1196	A
I-1197	A
I-1198	A
I-1199	A
I-1200	A
I-1201	A
I-1202	A
I-1203	A
I-1204	A
I-1205	A
I-1206	A
I-1207	A
I-1208	A
I-1209	A
I-1210	A
I-1211	A
I-1212	B
I-1213	A
I-1214	A
I-1215	A
I-1216	A
I-1217	A
I-1218	A
I-1219	A
I-1220	A
I-1221	B
I-1222	B
I-1223	A
I-1224	A

I-1225	A
I-1226	A
I-1227	A
I-1228	A
I-1229	A
I-1230	A
I-1231	A
I-1232	A
I-1233	A
I-1234	A
I-1235	A
I-1236	A
I-1237	A
I-1238	A
I-1239	A
I-1240	A
I-1241	A
I-1242	A
I-1243	A
I-1244	A
I-1245	A
I-1246	A
I-1247	B
I-1248	A
I-1249	A
I-1250	A
I-1251	A
I-1252	A
I-1253	A
I-1254	A
I-1255	A
I-1256	A
I-1257	A
I-1258	A
I-1259	A
I-1260	A
I-1261	C
I-1262	A
I-1263	C
I-1264	A
I-1265	A
I-1266	F
I-1267	A

I-1268	A
I-1269	B
I-1273	F
I-1274	F
I-1275	F
I-1276	A
I-1277	A
I-1278	A
I-1279	A
I-1280	F
I-1281	F
I-1283	A
I-1284	A
I-1285	A
I-1286	F
I-1287	A
I-1288	D
I-1289	A
I-1290	B
I-1291	F
I-1294	F
I-1295	A
I-1296	F
I-1297	A
I-1298	F
I-1299	A
I-1300	C
I-1301	A
I-1303	B
I-1304	F
I-1305	F
I-1306	B
I-1307	F
I-1308	B
I-1310	F
I-1311	A
I-1312	F
I-1313	A
I-1314	A
I-1315	B
I-1316	A
I-1317	A
I-1318	A

I-1319	A
I-1320	F
I-1321	F
I-1322	B
I-1327	B
I-1328	F
I-1329	F
I-1330	F
I-1331	F
I-1335	B
I-1337	C
I-1339	C
I-1341	C
I-1343	F
I-1344	F
I-1345	F
I-1346	F
I-1347	F
I-1348	A
I-1349	F
I-1350	F
I-1351	F
I-1352	F
I-1353	A
I-1354	F
I-1355	F
I-1356	A
I-1357	A
I-1358	A
I-1359	F
I-1360	F
I-1361	A
I-1362	F
I-1363	F
I-1364	A
I-1365	F
I-1366	F
I-1367	F
I-1368	F
I-1369	F
I-1370	A
I-1371	F
I-1372	F

I-1373	A
I-1374	A
I-1375	A
I-1376	A
I-1377	A
I-1378	F
I-1379	A
I-1380	A
I-1381	C
I-1382	F
I-1383	F
I-1384	F
I-1385	F
I-1386	F
I-1387	F
I-1388	A
I-1389	A
I-1390	A
I-1391	F
I-1392	A
I-1393	F
I-1394	F
I-1395	A
I-1396	A
I-1397	A
I-1398	F
I-1399	A
I-1400	F
I-1402	F
I-1403	D
I-1404	C
I-1405	C
I-1406	F
I-1407	A
I-1408	A
I-1409	A
I-1410	A
I-1411	C
I-1412	C
I-1413	F
I-1414	F
I-1415	F
I-1416	B

I-1417	A
I-1418	B
I-1419	A
I-1420	A
I-1421	A
I-1422	A
I-1423	A
I-1424	A
I-1425	A
I-1426	A
I-1427	A
I-1428	D
I-1429	C
I-1430	B
I-1431	A
I-1432	C
I-1433	B
I-1434	A
I-1435	A
I-1436	A
I-1437	A
I-1438	A
I-1439	A
I-1440	A
I-1441	A
I-1442	A
I-1443	A
I-1444	A
I-1445	A
I-1446	A
I-1447	A
I-1448	F
I-1449	F
I-1450	F
I-1451	A
I-1452	A
I-1453	C
I-1454	A
I-1455	A
I-1456	B
I-1457	F
I-1461	B
I-1462	F

I-1463	A
I-1464	F
I-1465	A
I-1466	F
I-1467	F
I-1468	F
I-1469	A
I-1470	B
I-1471	F
I-1475	A
I-1476	F
I-1477	C
I-1478	C
I-1479	C
I-1480	D
I-1481	C
I-1482	B
I-1483	B
I-1484	A
I-1485	A
I-1486	B
I-1487	B
I-1488	A
I-1489	A
I-1490	A
I-1491	A
I-1492	F
I-1493	F
I-1494	F
I-1495	F
I-1496	B
I-1497	A
I-1498	A
I-1499	D
I-1500	A
I-1501	A
I-1502	A
I-1503	A
I-1504	A
I-1505	A
I-1506	F
I-1507	A
I-1508	A

I-1509	A
I-1510	A
I-1511	A
I-1512	A
I-1513	B
I-1514	A
I-1515	A
I-1516	A
I-1517	A
I-1518	A
I-1519	A
I-1520	A
I-1521	A
I-1522	A
I-1523	A
I-1524	A
I-1525	C
I-1526	A
I-1527	A
I-1528	A
I-1529	E
I-1530	C
I-1531	D
I-1532	D
I-1533	A
I-1534	C
I-1535	C
I-1537	F
I-1538	A
I-1539	A
I-1540	F
I-1541	F
I-1542	C
I-1543	A
I-1544	B
I-1545	B
I-1546	A
I-1547	C
I-1548	C

Ejemplo 9 Ubiquitinación de STAT6. Este ejemplo describe la ubiquitinación de STAT6 por los compuestos descritos en el presente documento. STAT6 humano contiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

SEC ID NO: 1 Secuencia de aminoácidos de la Isoforma Canónica Humana de STAT6 (Uniprot ID P42226-1)

```
MSLWGLVSKMPPEKVQRLYVDFPQHLRHLLGDWLESQPWEFLVGSDAFCCNLASALLSDT   60
VQHLQASVGEQGEGSTILQHISTLESIYQRDPLKLVATFRQILQGEKKAVMEQFRHLPMP   120
FHWKQEELKFKTGLRRLQHRVGEIHLLREALQKGAEAGQVSLHSLIETPANGTGPSEALA   180
MLLQETTGELEAAKALVLKRIQIWKRQQQLAGNGAPFEESLAPLQERCESLVDIYSQLQQ   240
EVGAAGGELEPKTRASLTGRLDEVLRTLVTSCFLVEKQPPQVLKTQTKFQAGVRFLLGLR   300
FLGAPAKPPLVRADMVTEKQARELSVPQGPGAGAESTGEIINNTVPLENSIPGNCCSALF   360
KNLLLKKIKRCERKGTESVTEEKCAVLFSASFTLGPGKLPIQLQALSLPLVVIVHGNQDN   420
NAKATILWDNAFSEMDRVPFVVAERVPWEKMCETLNLKFMAEVGTNRGLLPEHFLFLAQK   480
IFNDNSLSMEAFQHRSVSWSQFNKEILLGRGFTFWQWFDGVLDLTKRCLRSYWSDRLIIG   540
FISKQYVTSLLLNEPDGTFLLRFSDSEIGGITIAHVIRGQDGSPQIENIQPFSAKDLSIR   600
SLGDRIRDLAQLKNLYPKKPKDEAFRSHYKPEQMGKDGRGYVPATIKMTVERDQPLPTPE   660
LQMPTMVPSYDLGMAPDSSMSMQLGPDMVPQVYPPHSHSIPPYQGLSPEESVNVLSAFQE   720
PHLQMPPSLGQMSLPFDQPHPQGLLPCQPQEHAVSSPDPLLCSDVTMVEDSCLSQPVTAF   780
PQGTWIGEDIFPPLLPPTEQDLTKLLLEGQGESGGGSLGAQPLLQPSHYGQSGISMSHMD   840
LRANPSW                                                        847
```

[001916] **Protocolo de preparación de muestras de PBMC.** Las PBMC congeladas (AllCells LP, CR, MNC, 100M) se descongelaron y lavaron con medio completo precalentado (RPMI 1640 + 10 % HIFBS + Pen/Strep preparado con RPMI 1640 (Gibco, #11-875-093, #15140-122 y R&D Systems, #S11550H)). Las células se resuspendieron en medios completos a 1.25 millones de células por mL en matraces y se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo de tejidos.

[001917] Al día siguiente, se añadieron 0.72 µl o 2.4 µl de una solución madre 10 mM de compuesto degradador (10 mM de **I-1**, **I-167**, **I-205**, **I-383**, or **I-452** en DMSO) hasta una concentración final de 30 nM o 100 nM. Al final del tratamiento (15 minutos), el cultivo celular se vertió en tubos de 50 mL (10 tubos por cada 480 mL de volumen total). Los tubos de 50 mL se centrifugaron a 4000 x g durante 2 minutos. Se decantó el medio y se lavaron las células con 30 mL de PBS. Se combinaron todas las células y se centrifugaron de nuevo a 4000 x g durante 2 minutos. Se decantó la solución de lavado. Todos los tubos se lavaron una vez más con 25 mL de PBS y se combinaron en un tubo. Se reservaron 200 µl de las células (0.8 %) para el análisis de control de calidad. El resto de las células se centrifugaron a 4000 x g durante 2

minutos. La segunda solución de lavado se decantó y las células se centrifugaron de nuevo a 4000 x g durante 1 minuto. Se utilizó una pipeta de 1 mL para eliminar todo el PBS del precipitado de células. El precipitado de células se congeló durante 20 segundos en nitrógeno líquido y se almacenó a -78 °C.

[001918] **Extraer proteínas, reducir y alquilarse:** Se añadieron 1800 µl de tampón de urea (8 M de urea, 100 mM de bicarbonato de trietilamonio (TEAB), 1 mM de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 1 % de Inhibidor de Proteasa y Fosfotasa Halt™ (Thermo Fisher Scientific) y 1 % de Nucleasa Universal Pierce™ (Thermo Fisher Scientific) a cada muestra celular. Las muestras se sonicaron durante 15 segundos (3 veces) con una amplitud del 40 %. Las concentraciones de proteínas de los lisados celulares resultantes se determinaron utilizando el Pierce™ Rapid Gold BCA Protein Assay Kit (Nº de producto A53226).

[001919] La mezcla de lisado que contenía 20 mg de proteínas totales se redujo a RT durante 30 min añadiendo ditiotreitol (DTT) hasta la concentración final de 10 mM DTT. A continuación, se añadió 2-yodoacetamida (IAA) a una concentración final de 10 mM para alquilizar las proteínas. La mezcla de lisado se colocó en la oscuridad durante 30 minutos y, a continuación, se añadió a la mezcla de lisado una cantidad adicional de DTT hasta alcanzar de nuevo una concentración final de 10 mM para neutralizar el exceso de IAA. La mezcla de lisado se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos y, a continuación, se añadió tampón TEAB 100 mM a pH 8.0 para diluir la mezcla de lisado hasta una concentración de urea inferior a 1M. A continuación, se añadió tripsina/ Proteasa Lys-C a la mezcla de lisado reducido y alquilado para obtener una proporción proteína/enzima de 1:50. La mezcla se digirió a 37 °C durante toda la noche en una incubadora con agitación a 500 rpm. A continuación, la mezcla se acidificó hasta un pH inferior a 3 con ácido trifluoroacético (TFA) y se mezcló suavemente para apagar el proceso de digestión.

[001920] Desalinización de péptidos: Se activaron cartuchos Sep-Pak C18 (Waters) de 200 mg añadiendo dos veces 750 µl de metanol (MeOH). Los cartuchos se equilibraron dejando pasar dos veces 700 µl de ácido fórmico (AF) al 0.1 %, como se ha indicado anteriormente. La mezcla de muestra acidificada se añadió a los cartuchos y se recogió después de pasar por el cartucho. Los cartuchos se lavaron tres veces con 700 µl de ácido fórmico al 0.1 %. Los péptidos se eluyeron utilizando volúmenes de 700 µl de acetonitrilo (ACN) al 50 % + TFA al 0.1 % y se secaron en un concentrador speed-vac.

[001921] Enriquecimiento de Péptidos DiGly: Las muestras de péptidos que contenían 20 mg/muestra se resuspendieron en 1.8 mL de tampón 1X HS IAP Bind Buffer #1 del kit PTMScan® HS Ubiquitin/SUMO Remnant Motif (K--GG) (#59322S). Para ello, los gránulos se rompieron mecánicamente mediante pipeteo repetido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos o colocación en un baño sonicador durante 2 minutos para asegurar la solubilización completa. El pH de las soluciones peptídicas se ajustó a 7.0 con una solución base TRIS 1M de pH 7.0. A continuación, las soluciones

peptídicas se clarificaron mediante centrifugación durante 5 min a 10.000 x g a 4 °C y se enfriaron en hielo. Se descartaron los residuos insolubles. Se utilizaron 100 µl de suspensión de perlas de anticuerpo diGly (volumen de lecho de 20 µl del kit PTMScan mencionado anteriormente) para cada muestra y se lavaron cinco veces con PBS frío. Estos anticuerpos reconocen el remanente Lys-ϵ-Gly-Gly (diGly) que se genera tras la digestión con tripsina de las proteínas ubiquitiniladas. La solución de péptido clarificada se añadió a las perlas y se incubó en un rotador de extremo a extremo durante toda la noche a 4 °C. Las perlas se lavaron cuatro veces con 1 mL de tampón de lavado HS IAP y dos veces con 1 mL de H_2O. Los péptidos modificados con DiGly se eluyeron de las perlas con 100 µl de tampón de elución IAP (TFA al 0.15 %) durante 20 min y de nuevo brevemente con 100 µl de tampón de Elución IAP. Los eluidos agrupados se desalaron con discos AttractSPE Tips - C18 (AffiniSep) y se eluyeron en 80 µl de ACN al 80 %/0.2 % de TFA. Los eluidos se secaron.

[001922] Espectrometría de Masas y Análisis de Datos: Las muestras se reconstituyeron en 5 µl de ACN al 5 %/0.2 % de TFA, y se inyectaron 4 µl utilizando el automuestreador de un sistema EasyLC 1200 nanoLC en una columna analítica de 40 cm con un diámetro interior de 75 µm empaquetada internamente con material Dr Maisch Reprosil Pur AQ C18 de 1.9 µm. Los disolventes de la fase móvil para la cromatografía de fase inversa fueron H_2O + 0.1 % FA (Tampón A) y H_2O + 90 % acetonitrilo + 0.1 % FA (Tampón B). Se utilizó un gradiente de 125 min con un flujo constante de 300 nl/min que comenzaba con un 3 % de tampón B y terminaba con un 32 % de tampón B. Los analitos que eluían de la columna se analizaron con un voltaje de ionización por electrospray ajustado a 1900V en un espectrómetro de masas Thermo ExplorisTM 480 en modo positivo con adquisición dependiente de datos utilizando la plantilla Thermo predeterminada para MS2 de péptidos sin etiquetas.

Los péptidos de estas muestras se separaron mediante cromatografía líquida de fase inversa y se ionizaron mediante ionización por electrospray. (Estos iones peptídicos entran en un espectrómetro de masas donde se miden su relación masa-carga y las intensidades relativas de las señales. Posteriormente, estos iones peptídicos se fragmentan mediante disociación inducida por colisión de alta energía (HCD) y se miden las relaciones masa-carga y las intensidades de señal de estos fragmentos. Estos datos se registran en archivos MS Raw). Se utilizó Proteome Discoverer 3.1 con Sequest para las búsquedas proteómicas con los parámetros de búsqueda de péptidos por defecto, a menos que se indique lo contrario. Las búsquedas incluyeron la modificación fija por carbamidometilación de las cisteínas, la oxidación variable de la metionina, la acetilación variable del N-terminal de la proteína y la modificación variable por Lys-ϵ-Gly-Gly (diGly, o GlyGly, o GGG) de las lisinas. Los espectros se buscaron en una base de datos completa de secuencias humanas Swiss-Prot (versión descargada el 15 de enero de 2019) que contiene secuencias de proteínas canónicas e isoformas.

Tabla 15A.

	Endogenous		I-1		I-167	
	Intensity (E+06)	**% of Total STAT6 Ub**	**Intensity (E+06)**	**% of Total STAT6 Ub**	**Intensity (E+06)**	**% of Total STAT6 Ub**
K94			2.31 ± 0.23	1.5 ± 0.2	4.37 ± 4.04	1.1 ± 0.4
K107	0.15 ± 0.26	1.42 ± 2.46			0.42 ± 0.85	0.0 ± 0.1
K108	0.21 ± 0.36	1.01 ± 1.74	1.97 ± 1.93	1.2 ± 1.2	0.51 ± 0.72	0.1 ± 0.1
K124	0.47 ± 0.81	4.37 ± 7.57	0.22 ± 0.39	0.1 ± 0.2	0.80 ± 1.61	0.1 ± 0.2
K277			0.64 ± 0.57	0.4 ± 0.4	0.56 ± 0.47	0.2 ± 0.2
K284			0.41 ± 0.13	0.3 ± 0.1	1.09 ± 1.12	0.3 ± 0.1
K288			1.23 ± 0.69	0.8 ± 0.5	2.64 ± 2.4	0.7 ± 0.2
K307	2.06 ± 1.83	15.49 ± 16.76	5.78 ± 0.91	3.7 ± 0.9	14.2 ± 11.8	3.7 ± 0.3
K319	4.24 ± 4.34	26.62 ± 23.16	8.12 ± 5.02	5.1 ± 3.1	41.9 ± 37.9	10.2 ± 2.6
K374	0.5 ± 0.87	2.43 ± 4.21	2.73 ± 1.21	1.7 ± 0.7	3.80 ± 7.58	2.9 ± 5.8
K504			54.1 ± 13.1	33.7 ± 6.4	162 ± 126	43.7 ± 4.4
K595	0.25 ± 0.43	1.2 ± 2.08	10.6 ± 1.1	6.6 ± 0.2	33.2 ± 34.2	7.8 ± 1.2
K614	1.14 ± 0.18	9.37 ± 4.18	1.44 ± 0.26	0.9 ± 0.2	2.14 ± 2.58	0.4 ± 0.1
K630	4.9 ± 0.81	38.09 ± 12.37	52.0 ± 3.0	32.7 ± 2.2	87.2 ± 92.2	20.2 ± 3.2
K636			5.33 ± 2.06	3.3 ± 1.2	8.02 ± 5.86	2.2 ± 0.5
K647			12.4 ± 1.7	7.9 ± 1.7	28.0 ± 29.1	6.3 ± 2.1

Tabla 15B.

	I-205		I-383		I-452	
	Intensity (E+06)	**% of Total**	**Intensity (E+06)**	**% of Total**	**Intensity (E+06)**	**% of Total**
K94	12.4 ± 0.5	3.2 ± 0.3	7.40 ± 2.12	1.5 ± 0.3	6.33 ± 0.74	2.7 ± 0.5
K107	2.85 ± 0.41	0.7 ± 0.1	2.67 ± 0.71	0.5 ± 0.2	2.54 ± 1.19	1.1 ± 0.4
K108	41.9 ± 3.8	10.7 ± 0.4	13.6 ± 4.6	2.8 ± 0.8	2.88 ± 1.25	1.2 ± 0.6
K124	4.15 ± 0.22	1.1 ± 0.1	2.94 ± 0.62	0.6 ± 0.2	4.91 ± 1.17	2.0 ± 0.2
K277	0.80 ± 1.38	0.2 ± 0.3	1.27 ± 2.20	0.2 ± 0.4	0	0.0 ± 0.0
K284	1.82 ± 0.42	0.5 ± 0.1	2.15 ± 0.70	0.5 ± 0.2	2.01 ± 0.46	0.8 ± 0.1
K288	6.82 ± 1.10	1.8 ± 0.3	9.40 ± 1.51	1.9 ± 0.4	8.46 ± 2.96	3.5 ± 0.7
K307	9.79 ± 0.75	2.5 ± 0.2	10.1 ± 1.1	2.1 ± 0.3	7.84 ± 0.84	3.4 ± 0.8
K319	17.5 ± 1.3	4.5 ± 0.5	27.4 ± 10.2	5.7 ± 2.5	23.7 ± 7.7	9.8 ± 1.6
K504	101 ± 5	26.2 ± 2.5	206 ± 90	41.1 ± 12.6	89.9 ± 10.1	38.0 ± 2.6
K595	14.4 ± 2.1	3.7 ± 0.3	23.1 ± 1.7	4.8 ± 0.4	12.9 ± 2.6	5.5 ± 1.0
K614	5.70 ± 1.15	1.5 ± 0.3	4.94 ± 1.87	1.1 ± 0.5	5.72 ± 2.49	2.4 ± 0.8
K618	3.86 ± 1.70	1.0 ± 0.4	1.60 ± 0.55	0.3 ± 0.1	3.86 ± 0.49	1.6 ± 0.1
K630	129 ± 8	33.0 ± 0.1	138 ± 28	28.7 ± 7.6	37.8 ± 6.7	15.9 ± 0.5
K636	3.95 ± 2.1	1.0 ± 0.5	5.53 ± 4.68	1.2 ± 1.1		
K647	33.1 ± 7.8	8.5 ± 1.5	34.2 ± 6.0	7.1 ± 1.7	29.3 ± 10.2	12.1 ± 3.2

[001923] **Resultados**: Los péptidos enriquecidos en DiGly procedentes de células tratadas con cinco compuestos ejemplares (**I-1, I-167, I-205, I-383, I-452**) proporcionaron los perfiles de ubiquitinación de STAT6 que se muestran en las Tablas 15A, 15B, 15C. Estos perfiles eran distintos de los perfiles reportados en la bibliografía en líneas celulares de cáncer no tratadas (Steger, M., Demichev, V., Backman, M. *et al* El perfil de ubiquitinoma in vivo resuelto en el tiempo mediante DIA-MS revela USP7 dianas a gran escala del proteoma. *NAT Commun* **12**, 5399 (2021) y Akimov, V., Barrio-Hernández, I., Hansen, S.V.F. *et al.* Enfoque UbiSite para el mapeo integral de sitios de ubiquitinación N-terminales y lisina. *Nat Struct Mol Biol* **25**, 631–640), que son representativos de los estados de ubiquitinación endógena de STAT6.

Tabla 15C.

	HCT116		HepG2		Jurkat	
	Intensity (E+06)	**% of Total**	**Intensity (E+06)**	**% of Total**	**Intensity (E+06)**	**% of Total**
K9	0.016 ± 0.046	11.8 ± 33.5				
K94	0.011 ± 0.005	81.5 ± 36.0				
K107					6.42 ± 8.91	14.9 ± 22.5
K108	0.0007 ± 0.0018	6.7 ± 18.8				
K124			0.75 ± 1.30	33.3 ± 57.7	4.60 ± 7.97	6.0 ± 10.3
K252			3.34 ± 5.79	15.9 ± 27.6	5.94 ± 7.58	9.6 ± 10.4
K284			2.12 ± 3.67	10.1 ± 17.5	17.6 ± 5.5	28.1 ± 2.0
K450					6.40 ± 5.55	12.0 ± 11.7
K621			9.0 ± 15.4	33.8 ± 57.4	18.6 ± 16.6	25.5 ± 23.2
K630			1.43 ± 2.48	6.8 ± 11.8	2.86 ± 4.95	3.7 ± 6.4
K636					0.23 ± 0.39	0.3 ± 0.5

Ejemplo 10 Resultados de degradación de STAT6 MSD

[001924] La degradación de STAT6 en las células se midió cuantitativamente mediante la tecnología Meso Scale Discovery (MSD). Las células A549 se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad de 1.5x10e4 a 5x10e5 células por pocillo en 100 µl de medio fresco. A continuación, los compuestos se añadieron a las placas de ensayo con una concentración final máxima de hasta 10 uM en una serie de dilución 1:3 con un total de 9 dosis. A continuación, las placas de ensayo se incubaron de 4 a 24 horas a 37 oC bajo un 5 % de CO_2. A continuación, las placas de ensayo se centrifugaron durante 5 minutos y los sedimentos celulares se trataron con 100 µl/pocillo de tampón de lisis RIPA (Boston Bioproducts, BP-115D) con inhibidores de proteasas y fosfatasas (Roche, 05892791001 y 04906837001). Para preparar las placas de ensayo MSD (MSD, L15XA), se recubrieron las placas con el anticuerpo de captura (Abnova, H00006778) en PBS, a 40 µl/pocillo. A continuación, las placas se incubaron durante toda la noche a 4 °C, se lavaron 1 vez con tampón TBST 150 µl/pocillo (Cell Signaling Technology, #9997S) y se bloquearon con tampón de bloqueo 150 µl/pocillo (MSD, R93BA-4). Después, se añadieron lisados celulares a placas de ensayo MSD y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, las placas se lavaron 3 veces con 150 µl/pocillo de tampón TBST y 25 µl/pocillo de anticuerpo primario de detección (Cell Signaling Technology, #5397S). A continuación, las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavaron 3 veces con 150 µl/pocillo de tampón TBST y se añadieron 25 µl/pocillo de anticuerpo secundario de detección, anticuerpo anti-conejo SULFO-TAG (MSD, R32AB-1). A continuación, las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavaron 3 veces con tampón TBST 150 µl/pocillo y se añadieron 150 µl/pocillo de tampón de lectura MSD (MSD, R92TC-2). A continuación, las placas se analizaron con un lector MSD. Los datos se analizaron mediante GraphPad

Prism y la degradación de STAT6 dependiente de la dosis se ajustó utilizando la regresión no lineal de cuatro parámetros de inhibidor frente a respuesta.

[001925] Los resultados de degradación de STAT6 MSD en células A549 se muestran en la **Tabla 16.** Los códigos de letras para DC_{50} (nM) incluyen: A (<1 nM); B (1 – 10 nM); C (>10 – 100 nM); D (>100 – 1000 nM); E (>1000 nM); y F (no probado). Los códigos de letras para Dmax (%) incluyen: A (>90%); B (>70 – 90%); C (>50 – 70%); D (<50%); y E (no probado).

Tabla 16. Resultados de la degradación de STAT6 MSD

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1	A	A
I-2	A	A
I-3	E	D
I-4	E	C
I-5	E	D
I-6	D	B
I-7	D	B
I-8	D	B
I-9	E	D
I-10	E	D
I-11	E	D
I-12	D	B
I-13	E	D
I-14	E	D
I-15	E	D
I-16	F	E
I-17	E	D
I-18	E	D
I-19	E	D
I-20	E	D
I-21	B	C
I-22	D	C
I-23	C	B
I-24	D	B
I-25	E	C
I-26	E	C
I-27	D	B
I-28	C	B
I-29	E	D
I-30	D	B
I-31	D	C
I-32	D	C
I-33	C	B
I-34	E	D
I-35	E	D
I-36	E	D
I-37	F	E
I-38	F	E
I-39	F	E
I-40	C	B
I-41	E	D
I-42	E	D
I-43	E	D
I-44	E	D
I-45	E	D
I-46	E	D
I-47	D	B
I-48	D	C
I-49	E	D
I-50	E	D
I-51	E	D
I-52	C	C
I-53	F	E
I-54	E	D
I-55	E	D
I-56	E	D
I-57	E	D
I-58	E	D
I-59	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-60	E	D
I-62	E	D
I-63	C	D
I-64	E	D
I-65	E	D
I-66	F	E
I-67	F	E
I-68	E	D
I-69	E	D
I-70	E	D
I-71	E	D
I-72	E	D
I-73	E	D
I-74	E	D
I-75	F	E
I-76	F	E
I-77	E	D
I-78	E	D
I-79	C	C
I-80	E	D
I-81	E	D
I-82	E	D
I-83	E	D
I-84	E	D
I-85	E	D
I-86	E	D
I-87	E	D
I-88	E	D
I-89	E	D
I-90	E	D
I-91	E	D
I-92	E	D
I-93	E	D
I-94	E	D
I-95	E	D
I-96	E	D
I-97	B	A
I-99	D	B
I-100	D	B
I-101	D	C

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-102	D	B
I-103	E	B
I-104	B	C
I-106	F	E
I-107	F	E
I-108	F	E
I-109	F	E
I-110	E	D
I-111	D	C
I-112	D	B
I-113	C	D
I-114	C	A
I-115	D	B
I-116	D	B
I-117	D	D
I-118	C	A
I-119	D	B
I-120	C	B
I-121	C	C
I-122	B	C
I-123	C	B
I-124	C	B
I-125	E	D
I-126	E	D
I-127	E	D
I-128	E	D
I-129	C	B
I-130	B	C
I-131	C	D
I-132	C	B
I-133	D	C
I-134	E	D
I-135	B	A
I-136	E	D
I-137	C	C
I-138	D	B
I-139	C	D
I-140	C	B
I-141	E	D
I-142	D	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-143	B	C
I-144	B	B
I-145	E	D
I-146	B	A
I-147	E	D
I-148	A	A
I-149	D	D
I-150	D	B
I-151	E	D
I-152	B	A
I-153	E	D
I-154	D	C
I-155	E	D
I-156	A	B
I-157	B	A
I-158	A	A
I-159	E	D
I-160	A	A
I-161	A	A
I-162	A	A
I-163	A	A
I-164	A	A
I-165	A	A
I-166	A	A
I-167	A	A
I-168	C	B
I-169	B	A
I-170	A	A
I-171	C	C
I-172	E	D
I-173	A	A
I-174	B	B
I-175	E	D
I-176	B	A
I-177	A	A
I-178	C	C
I-179	B	D
I-180	A	A
I-181	C	A
I-182	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-183	B	B
I-184	E	D
I-185	B	D
I-186	E	D
I-187	E	D
I-188	E	D
I-189	A	A
I-190	A	B
I-191	B	D
I-192	A	A
I-193	C	B
I-194	D	D
I-195	A	A
I-196	A	A
I-197	E	D
I-198	A	A
I-199	E	D
I-200	E	D
I-201	C	B
I-202	E	D
I-203	E	D
I-204	F	E
I-205	E	D
I-206	E	D
I-207	E	D
I-208	E	D
I-209	E	D
I-210	E	D
I-211	E	D
I-212	E	D
I-213	E	D
I-214	E	D
I-215	E	D
I-216	A	A
I-217	A	A
I-218	B	B
I-219	E	D
I-220	A	B
I-221	A	A
I-222	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-223	E	D
I-224	B	C
I-225	A	C
I-226	A	B
I-227	E	D
I-228	E	D
I-229	C	C
I-230	B	C
I-231	B	B
I-232	A	A
I-233	C	C
I-234	A	C
I-235	B	C
I-236	A	A
I-237	B	B
I-238	A	A
I-239	E	D
I-240	A	A
I-241	E	D
I-242	B	B
I-243	A	A
I-244	B	A
I-245	E	D
I-246	E	D
I-247	A	A
I-248	A	A
I-249	E	D
I-250	B	A
I-251	C	B
I-252	A	A
I-253	B	A
I-254	B	A
I-255	B	B
I-256	E	D
I-257	E	D
I-258	B	C
I-259	A	A
I-260	A	A
I-261	B	B
I-262	B	C

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-263	B	B
I-264	A	A
I-265	A	A
I-266	E	D
I-267	A	A
I-268	E	D
I-269	E	D
I-270	E	D
I-271	B	B
I-272	E	D
I-273	E	D
I-274	E	D
I-275	E	D
I-276	E	D
I-277	C	D
I-278	A	B
I-279	E	D
I-280	D	D
I-281	C	B
I-282	D	D
I-283	A	B
I-284	E	D
I-285	E	D
I-286	A	A
I-287	C	B
I-288	E	D
I-289	E	D
I-290	B	A
I-291	E	D
I-292	E	D
I-293	E	D
I-294	D	C
I-295	E	D
I-296	E	D
I-297	A	A
I-298	E	D
I-299	E	D
I-300	A	B
I-301	B	A
I-302	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-303	E	D
I-304	E	D
I-305	A	B
I-306	E	D
I-307	B	C
I-308	E	D
I-309	E	D
I-310	E	D
I-311	B	A
I-312	E	D
I-313	C	B
I-314	E	D
I-315	A	A
I-316	E	D
I-317	C	B
I-318	E	D
I-319	E	D
I-320	E	D
I-321	E	D
I-322	E	D
I-323	E	D
I-324	A	A
I-325	E	D
I-326	E	D
I-327	E	D
I-328	A	B
I-329	E	D
I-330	B	A
I-331	B	B
I-332	E	D
I-333	E	D
I-334	A	B
I-335	A	B
I-336	A	A
I-337	A	A
I-338	A	B
I-339	C	B
I-340	E	D
I-341	A	A
I-342	A	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-343	E	D
I-344	E	D
I-345	E	D
I-346	E	D
I-347	A	B
I-348	E	D
I-349	C	C
I-350	A	A
I-351	B	B
I-352	C	D
I-353	E	D
I-354	B	C
I-355	B	A
I-356	A	A
I-357	A	A
I-358	A	A
I-359	A	A
I-360	B	B
I-361	E	D
I-362	E	D
I-363	B	B
I-364	B	B
I-365	A	B
I-366	A	B
I-367	B	B
I-368	A	A
I-369	A	A
I-370	A	A
I-371	A	A
I-372	A	A
I-373	A	A
I-374	B	B
I-375	B	C
I-376	A	A
I-377	A	A
I-378	C	D
I-379	C	B
I-380	E	D
I-381	A	A
I-382	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-383	A	A
I-384	B	B
I-385	C	C
I-386	B	A
I-387	C	C
I-388	B	B
I-389	B	A
I-390	C	B
I-391	A	A
I-392	B	B
I-393	E	D
I-394	E	D
I-395	E	D
I-396	A	A
I-397	E	D
I-398	E	D
I-399	E	D
I-400	B	B
I-401	C	B
I-402	C	C
I-403	E	D
I-404	B	C
I-405	B	B
I-406	E	D
I-407	A	B
I-408	B	B
I-409	B	D
I-410	E	D
I-411	B	B
I-412	C	B
I-413	B	B
I-414	A	B
I-415	A	B
I-416	E	D
I-417	E	D
I-418	C	C
I-419	B	B
I-420	B	B
I-421	E	D
I-422	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-423	A	B
I-424	B	B
I-425	C	D
I-426	A	A
I-427	A	B
I-428	A	A
I-429	A	A
I-430	A	B
I-431	B	B
I-432	A	A
I-433	C	B
I-434	B	B
I-435	A	B
I-436	E	D
I-437	E	D
I-438	A	A
I-439	C	C
I-440	E	D
I-441	B	B
I-442	E	D
I-443	B	A
I-444	B	A
I-445	C	A
I-446	A	A
I-447	B	A
I-448	E	D
I-449	B	B
I-450	A	A
I-451	C	B
I-452	A	A
I-453	B	A
I-454	B	A
I-455	A	A
I-456	A	A
I-457	B	B
I-458	B	B
I-459	B	B
I-460	C	D
I-461	B	C
I-462	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-463	A	B
I-464	B	C
I-465	E	D
I-466	A	C
I-467	E	D
I-468	B	A
I-469	B	A
I-470	B	A
I-471	C	B
I-472	C	C
I-473	B	B
I-474	B	B
I-475	B	B
I-476	B	B
I-477	C	B
I-478	B	B
I-479	B	B
I-480	B	B
I-481	C	D
I-482	B	D
I-483	C	B
I-484	A	A
I-485	B	D
I-486	E	D
I-487	E	D
I-488	B	A
I-489	B	B
I-490	C	D
I-491	A	B
I-492	B	B
I-493	C	B
I-494	E	D
I-495	C	C
I-496	C	C
I-497	E	D
I-498	A	B
I-499	A	A
I-500	A	A
I-501	D	C
I-502	A	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-503	A	B
I-504	A	B
I-505	B	B
I-506	B	B
I-507	A	A
I-508	E	D
I-509	B	B
I-510	B	B
I-511	E	D
I-512	B	A
I-513	C	D
I-514	C	C
I-515	B	D
I-516	E	D
I-517	E	D
I-518	B	B
I-519	A	A
I-520	B	B
I-521	B	B
I-522	C	B
I-523	C	B
I-524	C	A
I-525	E	D
I-526	E	D
I-527	C	C
I-528	E	D
I-529	C	C
I-530	B	B
I-531	A	A
I-532	A	A
I-533	B	A
I-534	A	A
I-535	A	A
I-536	B	A
I-537	C	C
I-538	E	D
I-539	C	D
I-540	C	D
I-541	B	A
I-542	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-543	B	B
I-544	F	E
I-545	A	B
I-546	A	B
I-547	E	D
I-548	C	B
I-549	E	D
I-550	B	A
I-551	C	B
I-552	E	D
I-553	C	B
I-554	E	D
I-555	C	B
I-556	E	D
I-557	E	D
I-558	E	D
I-559	E	D
I-560	C	C
I-561	B	B
I-562	C	D
I-563	E	D
I-564	A	B
I-565	C	D
I-566	A	A
I-567	E	D
I-568	E	D
I-569	C	C
I-570	B	B
I-571	A	A
I-572	E	D
I-573	C	D
I-574	B	B
I-575	E	D
I-576	B	B
I-577	B	B
I-578	E	D
I-579	E	D
I-580	C	B
I-581	C	A
I-582	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-583	E	D
I-584	D	C
I-585	B	B
I-586	B	B
I-587	C	C
I-588	B	B
I-589	B	B
I-590	B	B
I-591	E	D
I-592	B	D
I-593	E	D
I-594	C	C
I-595	B	C
I-596	E	D
I-597	E	D
I-598	C	B
I-599	E	D
I-600	E	D
I-601	B	B
I-602	E	D
I-603	C	C
I-604	A	A
I-605	E	D
I-606	C	D
I-607	E	D
I-608	E	D
I-609	D	C
I-610	E	D
I-611	E	D
I-612	B	B
I-613	A	A
I-614	A	A
I-615	A	A
I-616	C	B
I-617	A	A
I-618	B	D
I-619	B	B
I-620	E	D
I-621	B	C
I-622	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-623	E	D
I-624	E	D
I-625	E	D
I-626	B	B
I-627	E	D
I-628	A	A
I-629	B	D
I-630	A	A
I-631	A	A
I-632	B	A
I-633	C	C
I-634	C	B
I-635	A	A
I-636	A	C
I-637	A	A
I-638	C	B
I-639	A	A
I-640	B	A
I-641	C	D
I-642	E	D
I-643	B	A
I-644	A	B
I-645	A	A
I-646	A	B
I-647	B	A
I-648	E	D
I-649	A	A
I-650	A	A
I-651	E	D
I-652	E	D
I-653	E	D
I-654	E	D
I-655	E	D
I-656	E	D
I-657	E	D
I-658	B	B
I-659	A	A
I-660	C	B
I-661	B	B
I-662	A	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-663	C	C
I-664	E	D
I-665	E	D
I-666	A	A
I-667	B	A
I-668	A	A
I-669	B	B
I-670	B	A
I-671	B	A
I-672	B	A
I-673	B	B
I-674	A	A
I-675	B	B
I-676	B	B
I-677	A	A
I-678	A	A
I-679	B	A
I-680	A	A
I-681	B	A
I-682	B	B
I-683	B	A
I-684	A	A
I-685	A	A
I-686	A	A
I-687	A	A
I-688	A	A
I-689	B	A
I-690	A	A
I-691	C	B
I-692	A	B
I-693	C	B
I-694	B	A
I-695	B	A
I-696	A	A
I-697	A	A
I-698	B	A
I-699	A	B
I-700	A	A
I-701	A	A
I-702	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-703	C	C
I-704	B	B
I-705	C	B
I-706	C	B
I-707	B	B
I-708	B	B
I-709	B	C
I-710	C	D
I-711	B	B
I-712	C	B
I-713	C	B
I-714	C	B
I-715	C	B
I-716	C	C
I-717	B	D
I-718	C	B
I-719	B	B
I-720	C	B
I-721	C	C
I-722	C	B
I-723	C	C
I-724	E	D
I-725	A	A
I-726	A	A
I-727	A	A
I-728	A	A
I-729	A	A
I-730	A	A
I-731	B	B
I-732	B	A
I-733	A	A
I-734	A	A
I-735	B	A
I-736	A	B
I-737	B	B
I-738	B	A
I-739	A	A
I-740	A	A
I-741	A	A
I-742	A	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-743	A	A
I-744	A	A
I-745	A	A
I-746	A	A
I-747	A	A
I-748	A	A
I-749	B	A
I-750	A	A
I-751	A	A
I-752	A	A
I-753	B	A
I-754	A	A
I-755	B	A
I-756	B	A
I-757	A	A
I-758	A	A
I-759	A	A
I-760	C	B
I-761	A	B
I-762	A	A
I-763	B	A
I-764	B	A
I-765	B	A
I-766	B	B
I-767	C	B
I-768	A	A
I-769	A	A
I-770	A	A
I-771	B	D
I-772	B	B
I-773	A	B
I-774	B	B
I-775	A	B
I-776	A	A
I-777	A	B
I-778	B	B
I-779	A	A
I-780	A	A
I-781	A	A
I-782	A	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-783	A	B
I-784	A	B
I-785	A	B
I-786	D	D
I-787	C	C
I-788	A	A
I-789	A	B
I-790	B	A
I-791	A	A
I-792	B	B
I-793	B	B
I-794	A	B
I-795	A	A
I-796	A	B
I-797	B	B
I-798	A	B
I-799	F	F
I-800	A	A
I-801	A	A
I-802	A	A
I-803	E	D
I-804	C	B
I-805	E	D
I-806	B	B
I-807	B	B
I-808	E	D
I-809	B	B
I-810	E	D
I-811	E	D
I-812	D	B
I-813	B	A
I-814	B	C
I-815	E	D
I-816	B	B
I-817	C	B
I-818	B	B
I-819	B	A
I-820	B	B
I-821	B	A
I-822	B	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-823	C	C
I-824	B	B
I-825	A	A
I-826	A	A
I-827	A	A
I-828	B	A
I-829	F	E
I-830	E	D
I-831	B	B
I-832	A	A
I-833	A	A
I-834	B	A
I-835	A	A
I-836	C	C
I-837	C	A
I-838	C	B
I-839	C	B
I-840	D	B
I-841	B	A
I-842	C	B
I-843	C	B
I-844	B	C
I-845	A	A
I-846	A	A
I-847	A	A
I-848	B	B
I-849	B	A
I-850	B	B
I-851	A	A
I-852	B	B
I-853	A	A
I-854	B	B
I-855	A	A
I-856	B	B
I-857	A	A
I-858	A	A
I-859	B	B
I-860	B	B
I-861	B	C
I-862	C	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-863	C	B
I-864	C	B
I-865	C	B
I-866	B	B
I-867	C	B
I-868	B	B
I-869	A	A
I-870	B	B
I-871	B	A
I-872	B	A
I-873	A	A
I-874	A	A
I-875	B	B
I-876	A	A
I-877	A	B
I-878	B	B
I-879	B	A
I-880	B	B
I-881	B	A
I-882	B	B
I-883	C	D
I-884	C	B
I-885	C	B
I-886	A	A
I-887	B	B
I-888	B	B
I-889	A	A
I-890	A	A
I-891	E	D
I-892	C	D
I-893	A	A
I-894	C	D
I-895	B	B
I-896	B	B
I-897	B	B
I-898	A	A
I-899	B	B
I-900	B	B
I-901	B	B
I-902	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-903	A	A
I-904	B	B
I-905	B	B
I-906	A	B
I-907	A	B
I-908	A	A
I-909	E	D
I-910	A	A
I-911	A	B
I-912	B	B
I-913	B	B
I-914	A	A
I-915	B	B
I-916	E	D
I-917	E	D
I-918	C	C
I-919	F	E
I-920	F	E
I-921	A	A
I-922	C	B
I-923	C	B
I-924	B	B
I-925	A	B
I-926	B	B
I-927	B	C
I-928	B	B
I-929	A	B
I-930	E	D
I-931	F	E
I-932	B	A
I-933	C	C
I-934	E	D
I-935	B	B
I-936	B	B
I-937	B	B
I-938	B	A
I-939	A	A
I-940	B	B
I-941	A	B
I-942	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-943	A	A
I-944	A	A
I-945	A	A
I-946	B	A
I-947	B	B
I-948	A	A
I-949	F	E
I-950	B	A
I-951	F	E
I-952	F	E
I-953	F	E
I-954	F	E
I-955	F	E
I-956	F	E
I-957	F	E
I-958	F	E
I-959	F	E
I-960	F	E
I-961	E	D
I-962	A	B
I-963	A	A
I-964	C	D
I-965	B	B
I-966	B	B
I-967	B	B
I-968	B	A
I-969	B	A
I-970	A	A
I-971	B	B
I-972	A	A
I-973	B	A
I-974	E	D
I-975	A	A
I-976	B	B
I-977	B	B
I-978	B	A
I-979	E	D
I-980	E	D
I-981	A	A
I-982	B	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-983	C	C
I-984	A	B
I-985	B	A
I-986	B	B
I-987	B	A
I-988	A	A
I-989	B	A
I-990	B	B
I-991	A	A
I-992	B	B
I-993	F	E
I-994	F	E
I-995	F	E
I-996	F	E
I-997	F	E
I-998	F	E
I-999	A	A
I-1000	F	E
I-1001	F	E
I-1002	A	A
I-1003	F	E
I-1004	F	E
I-1005	F	E
I-1006	F	E
I-1007	F	E
I-1008	B	A
I-1009	F	E
I-1010	B	A
I-1011	A	A
I-1012	A	A
I-1013	A	B
I-1014	A	B
I-1015	A	B
I-1016	A	A
I-1017	B	A
I-1018	F	E
I-1019	F	E
I-1020	F	E
I-1021	F	E
I-1022	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1023	F	E
I-1024	F	E
I-1025	F	E
I-1026	F	E
I-1027	F	E
I-1028	F	E
I-1029	F	E
I-1030	F	E
I-1031	F	E
I-1032	F	E
I-1033	F	E
I-1034	F	E
I-1035	F	E
I-1036	F	E
I-1037	F	E
I-1038	F	E
I-1039	F	E
I-1040	F	E
I-1041	F	E
I-1042	F	E
I-1043	F	E
I-1044	F	E
I-1045	F	E
I-1046	F	E
I-1047	F	E
I-1048	F	E
I-1049	F	E
I-1050	F	E
I-1051	F	E
I-1052	F	E
I-1053	F	E
I-1054	F	E
I-1055	F	E
I-1056	F	E
I-1057	F	E
I-1058	F	E
I-1059	F	E
I-1060	F	E
I-1061	F	E
I-1062	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1063	F	E
I-1064	F	E
I-1065	F	E
I-1066	F	E
I-1067	F	E
I-1068	F	E
I-1069	F	E
I-1070	F	E
I-1071	F	E
I-1072	F	E
I-1073	D	B
I-1074	C	B
I-1075	C	B
I-1076	C	C
I-1077	C	B
I-1078	F	E
I-1079	F	E
I-1080	B	A
I-1081	B	A
I-1082	B	A
I-1083	B	A
I-1084	A	A
I-1085	A	A
I-1086	A	A
I-1087	A	A
I-1088	A	A
I-1089	A	A
I-1090	A	A
I-1091	F	E
I-1092	F	E
I-1093	F	E
I-1094	B	A
I-1095	A	A
I-1096	B	A
I-1097	B	B
I-1098	B	B
I-1099	B	B
I-1100	A	B
I-1101	A	A
I-1102	A	A

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1103	A	A
I-1104	B	A
I-1105	B	A
I-1106	A	A
I-1107	A	A
I-1108	F	E
I-1109	F	E
I-1110	F	E
I-1111	F	E
I-1112	F	E
I-1113	F	E
I-1114	F	E
I-1115	F	E
I-1116	F	E
I-1117	F	E
I-1118	F	E
I-1119	F	E
I-1120	F	E
I-1121	F	E
I-1122	F	E
I-1123	F	E
I-1124	F	E
I-1125	F	E
I-1126	F	E
I-1127	F	E
I-1128	F	E
I-1129	F	E
I-1130	F	E
I-1131	F	E
I-1132	F	E
I-1133	F	E
I-1134	F	E
I-1135	F	E
I-1136	F	E
I-1137	F	E
I-1138	F	E
I-1139	F	E
I-1140	F	E
I-1141	F	E
I-1142	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1143	F	E
I-1144	F	E
I-1145	F	E
I-1146	F	E
I-1147	F	E
I-1148	F	E
I-1149	F	E
I-1150	F	E
I-1151	F	E
I-1152	F	E
I-1153	F	E
I-1154	F	E
I-1155	F	E
I-1156	F	E
I-1157	F	E
I-1158	F	E
I-1159	F	E
I-1160	F	E
I-1161	F	E
I-1162	F	E
I-1163	F	E
I-1164	F	E
I-1165	F	E
I-1166	F	E
I-1167	F	E
I-1168	F	E
I-1169	F	E
I-1170	F	E
I-1171	F	E
I-1172	F	E
I-1173	F	E
I-1174	F	E
I-1175	F	E
I-1176	F	E
I-1177	F	E
I-1178	F	E
I-1179	F	E
I-1180	F	E
I-1181	F	E
I-1182	A	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1183	A	B
I-1184	A	B
I-1185	B	A
I-1186	F	E
I-1187	F	E
I-1188	F	E
I-1189	F	E
I-1190	F	E
I-1191	F	E
I-1192	F	E
I-1193	F	E
I-1194	F	E
I-1195	F	E
I-1196	F	E
I-1197	F	E
I-1198	F	E
I-1199	F	E
I-1200	F	E
I-1201	F	E
I-1202	F	E
I-1203	F	E
I-1204	F	E
I-1205	F	E
I-1206	F	E
I-1207	F	E
I-1208	F	E
I-1209	F	E
I-1210	F	E
I-1211	F	E
I-1212	F	E
I-1213	B	D
I-1214	B	B
I-1215	A	B
I-1216	B	B
I-1217	B	C
I-1218	B	B
I-1219	A	B
I-1220	A	B
I-1221	C	B
I-1222	B	B

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1223	B	B
I-1224	B	B
I-1225	F	E
I-1226	F	E
I-1227	F	E
I-1228	F	E
I-1229	F	E
I-1230	F	E
I-1231	F	E
I-1232	F	E
I-1233	F	E
I-1234	F	E
I-1235	F	E
I-1236	F	E
I-1237	F	E
I-1238	F	E
I-1239	F	E
I-1240	F	E
I-1241	F	E
I-1242	F	E
I-1243	F	E
I-1244	F	E
I-1245	F	E
I-1246	F	E
I-1247	F	E
I-1248	F	E
I-1249	F	E
I-1250	F	E
I-1251	F	E
I-1252	F	E
I-1253	F	E
I-1254	F	E
I-1255	F	E
I-1256	F	E
I-1257	F	E
I-1258	F	E
I-1259	F	E
I-1260	F	E
I-1261	F	E
I-1262	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1263	F	E
I-1264	F	E
I-1265	F	E
I-1266	F	E
I-1267	F	E
I-1268	F	E
I-1269	F	E
I-1273	F	E
I-1274	F	E
I-1275	F	E
I-1276	F	E
I-1277	F	E
I-1278	F	E
I-1279	F	E
I-1280	F	E
I-1281	F	E
I-1283	F	E
I-1284	F	E
I-1285	F	E
I-1286	F	E
I-1287	F	E
I-1288	F	E
I-1289	F	E
I-1290	F	E
I-1291	F	E
I-1294	F	E
I-1295	F	E
I-1296	F	E
I-1297	F	E
I-1298	F	E
I-1299	F	E
I-1300	F	E
I-1301	F	E
I-1303	F	E
I-1304	F	E
I-1305	F	E
I-1306	F	E
I-1307	F	E
I-1308	F	E
I-1310	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1311	F	E
I-1312	F	E
I-1313	F	E
I-1314	F	E
I-1315	F	E
I-1316	F	E
I-1317	F	E
I-1318	F	E
I-1319	F	E
I-1320	F	E
I-1321	F	E
I-1322	F	E
I-1327	F	E
I-1328	F	E
I-1329	F	E
I-1330	F	E
I-1331	F	E
I-1335	F	E
I-1337	F	E
I-1339	F	E
I-1341	F	E
I-1343	F	E
I-1344	F	E
I-1345	F	E
I-1346	F	E
I-1347	F	E
I-1348	F	E
I-1349	F	E
I-1350	F	E
I-1351	F	E
I-1352	F	E
I-1353	F	E
I-1354	F	E
I-1355	F	E
I-1356	F	E
I-1357	F	E
I-1358	F	E
I-1359	F	E
I-1360	F	E
I-1361	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1362	F	E
I-1363	F	E
I-1364	F	E
I-1365	F	E
I-1366	F	E
I-1367	F	E
I-1368	F	E
I-1369	F	E
I-1370	F	E
I-1371	F	E
I-1372	F	E
I-1373	F	E
I-1374	F	E
I-1375	F	E
I-1376	F	E
I-1377	F	E
I-1378	F	E
I-1379	F	E
I-1380	F	E
I-1381	F	E
I-1382	F	E
I-1383	F	E
I-1384	F	E
I-1385	F	E
I-1386	F	E
I-1387	F	E
I-1388	F	E
I-1389	F	E
I-1390	F	E
I-1391	F	E
I-1392	F	E
I-1393	F	E
I-1394	F	E
I-1395	F	E
I-1396	F	E
I-1397	F	E
I-1398	F	E
I-1399	F	E
I-1400	F	E
I-1402	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1403	F	E
I-1404	F	E
I-1405	F	E
I-1406	F	E
I-1407	F	E
I-1408	F	E
I-1409	F	E
I-1410	F	E
I-1411	F	E
I-1412	F	E
I-1413	F	E
I-1414	F	E
I-1415	F	E
I-1416	F	E
I-1417	F	E
I-1418	F	E
I-1419	F	E
I-1420	F	E
I-1421	F	E
I-1422	F	E
I-1423	F	E
I-1424	F	E
I-1425	F	E
I-1426	F	E
I-1427	F	E
I-1428	F	E
I-1429	F	E
I-1430	F	E
I-1431	F	E
I-1432	F	E
I-1433	F	E
I-1434	F	E
I-1435	F	E
I-1436	F	E
I-1437	F	E
I-1438	F	E
I-1439	F	E
I-1440	F	E
I-1441	F	E
I-1442	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1443	F	E
I-1444	F	E
I-1445	F	E
I-1446	F	E
I-1447	F	E
I-1448	F	E
I-1449	F	E
I-1450	F	E
I-1451	F	E
I-1452	F	E
I-1453	F	E
I-1454	F	E
I-1455	F	E
I-1456	F	E
I-1457	F	E
I-1461	F	E
I-1462	F	E
I-1463	F	E
I-1464	F	E
I-1465	F	E
I-1466	F	E
I-1467	F	E
I-1468	F	E
I-1469	F	E
I-1470	F	E
I-1471	F	E
I-1475	F	E
I-1476	F	E
I-1477	C	C
I-1478	C	B
I-1479	C	B
I-1480	C	B
I-1481	B	A
I-1482	B	B
I-1483	B	B
I-1484	B	B
I-1485	A	B
I-1486	F	E
I-1487	F	E
I-1488	F	E

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1489	F	E
I-1490	F	E
I-1491	F	E
I-1492	F	E
I-1493	F	E
I-1494	F	E
I-1495	F	E
I-1496	F	E
I-1497	F	E
I-1498	F	E
I-1499	E	D
I-1500	E	D
I-1501	E	D
I-1502	E	D
I-1503	E	D
I-1504	E	D
I-1505	E	D
I-1506	E	D
I-1507	E	D
I-1508	E	D
I-1509	E	D
I-1510	E	D
I-1511	E	D
I-1512	E	D
I-1513	E	D
I-1514	E	D
I-1515	E	D
I-1516	E	D
I-1517	E	D
I-1518	E	D
I-1519	E	D
I-1520	E	D
I-1521	E	D
I-1522	E	D
I-1523	E	D
I-1524	E	D
I-1525	E	D
I-1526	E	D
I-1527	E	D
I-1528	E	D

I-n.º	STAT6 MSD degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 Degradación MSD Dmax% 24h
I-1529	E	D
I-1530	E	D
I-1531	E	D
I-1532	E	D
I-1533	A	A
I-1534	F	E
I-1535	F	E
I-1537	D	D
I-1538	D	D
I-1539	F	E
I-1540	F	E
I-1541	C	B
I-1542	B	D
I-1543	B	B
I-1544	C	C
I-1545	B	B
I-1546	A	A
I-1547	A	A
I-1548	A	A

Ejemplo 11. Degradación por MSD de STAT6 en A549

[001926] La degradación de STAT6 en células A549 marcadas endógenamente con STAT6-HiBiT se midió cuantitativamente utilizando el sistema de detección lítica Nano-Glo HiBiT (Promega, 3040). Las células A549 (STAT6-HiBiT) se sembraron en placas de 384 pocillos con una densidad de 1.25k células por pocillo en 20 µl de medio fresco. A continuación, los compuestos se añadieron a las placas de ensayo utilizando el Apricot S3 con una concentración final máxima de hasta 10 uM en una serie de dilución cuádruple con un total de 10 dosis. A continuación, las placas de ensayo se incubaron por 24 horas a 37 °C bajo un 5 % de CO_2. En el punto final del ensayo, se añadieron 20 uL de reactivo lítico Nano-Glo HiBiT a cada pocillo y se agitaron en un agitador de placas a 300 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia se leyó en el instrumento PHERAStar FSX (tiempo de integración de 1 s). Los datos se analizaron mediante GraphPad Prism y la degradación de STAT6 dependiente de la dosis se ajustó utilizando la regresión no lineal de cuatro parámetros de inhibidor frente a respuesta.

[001927] Los resultados de degradación de STAT6 MSD en células A549 se muestran en la **Tabla 16.** Los códigos de letras para DC_{50} (nM) incluyen: A (<1 nM); B (1 – 10 nM); C (>10 – 100 nM); D (>100 – 1000 nM); E (>1000 nM); y F (no probado). Los códigos de letras para Dmax (%) incluyen: A (>90%); B (>70 – 90%); C (>50 – 70%); D (<50%); y E (no probado).

[001928] **Tabla 16. Resultados de la degradación de STAT6 HiBiT**

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1	F	A
I-2	A	A
I-3	F	E
I-4	F	E
I-5	F	E
I-6	F	E
I-7	F	E
I-8	F	E
I-9	F	E
I-10	F	E
I-11	F	E
I-12	F	E
I-13	F	E
I-14	F	E
I-15	F	E
I-16	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-17	F	E
I-18	F	E
I-19	F	E
I-20	F	E
I-21	F	E
I-22	F	E
I-23	F	E
I-24	F	E
I-25	F	E
I-26	F	E
I-27	F	E
I-28	F	E
I-29	F	E
I-30	F	E
I-31	F	E
I-32	F	E
I-33	F	E
I-34	F	E
I-35	F	E
I-36	F	E
I-37	F	E
I-38	F	E
I-39	F	E
I-40	F	E
I-41	F	E
I-42	F	E
I-43	F	E
I-44	F	E
I-45	F	E
I-46	F	E
I-47	F	E
I-48	F	E
I-49	F	E
I-50	F	E
I-51	F	E
I-52	F	E
I-53	F	E
I-54	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-55	F	E
I-56	F	E
I-57	F	E
I-58	F	E
I-59	F	E
I-60	F	E
I-62	F	E
I-63	F	E
I-64	F	E
I-65	F	E
I-66	F	E
I-67	F	E
I-68	F	E
I-69	F	E
I-70	F	E
I-71	F	E
I-72	F	E
I-73	F	E
I-74	F	E
I-75	F	E
I-76	F	E
I-77	F	E
I-78	F	E
I-79	F	E
I-80	F	E
I-81	F	E
I-82	F	E
I-83	F	E
I-84	F	E
I-85	F	E
I-86	F	E
I-87	F	E
I-88	F	E
I-89	F	E
I-90	F	E
I-91	F	E
I-92	F	E
I-93	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-94	F	E
I-95	F	E
I-96	F	E
I-97	F	E
I-99	F	E
I-100	F	E
I-101	F	E
I-102	F	E
I-103	F	E
I-104	F	E
I-106	F	E
I-107	F	E
I-108	F	E
I-109	F	E
I-110	F	E
I-111	F	E
I-112	F	E
I-113	F	E
I-114	F	E
I-115	F	E
I-116	F	E
I-117	F	E
I-118	F	E
I-119	F	E
I-120	F	E
I-121	F	E
I-122	F	E
I-123	F	E
I-124	F	E
I-125	F	E
I-126	F	E
I-127	F	E
I-128	F	E
I-129	F	E
I-130	F	E
I-131	F	E
I-132	F	E
I-133	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-134	F	E
I-135	F	E
I-136	F	E
I-137	F	E
I-138	F	E
I-139	F	E
I-140	F	E
I-141	F	E
I-142	F	E
I-143	F	E
I-144	F	E
I-145	F	E
I-146	F	E
I-147	F	E
I-148	F	E
I-149	F	E
I-150	F	E
I-151	F	E
I-152	F	E
I-153	F	E
I-154	F	E
I-155	F	E
I-156	F	E
I-157	F	E
I-158	F	E
I-159	F	E
I-160	F	E
I-161	F	E
I-162	F	E
I-163	F	E
I-164	F	E
I-165	F	E
I-166	F	E
I-167	F	E
I-168	F	E
I-169	F	E
I-170	F	E
I-171	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-172	F	E
I-173	F	E
I-174	F	E
I-175	F	E
I-176	F	E
I-177	F	E
I-178	F	B
I-179	F	E
I-180	F	E
I-181	F	E
I-182	F	E
I-183	F	E
I-184	F	E
I-185	F	E
I-186	F	E
I-187	F	E
I-188	F	E
I-189	F	A
I-190	F	E
I-191	F	E
I-192	F	E
I-193	F	E
I-194	F	E
I-195	F	E
I-196	F	E
I-197	F	E
I-198	F	E
I-199	F	E
I-200	F	E
I-201	F	E
I-202	F	E
I-203	F	E
I-204		
I-205	F	E
I-206	F	E
I-207	F	E
I-208	F	E
I-209	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-210	F	E
I-211	F	E
I-212	F	E
I-213	F	E
I-214	F	E
I-215	F	E
I-216	F	E
I-217	F	E
I-218	F	E
I-219	F	E
I-220	F	E
I-221	F	E
I-222	F	E
I-223	F	E
I-224	F	E
I-225	F	E
I-226	F	E
I-227	F	E
I-228	F	E
I-229	F	E
I-230	F	E
I-231	F	E
I-232	F	E
I-233	F	E
I-234	F	E
I-235	F	E
I-236	F	E
I-237	F	E
I-238	F	E
I-239	F	E
I-240	F	E
I-241	F	E
I-242	B	A
I-243	F	E
I-244	F	E
I-245	F	E
I-246	F	E
I-247	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-248	F	E
I-249	F	E
I-250	F	E
I-251	F	E
I-252	F	E
I-253	F	E
I-254	F	E
I-255	B	A
I-256	F	E
I-257	F	E
I-258	F	E
I-259	F	E
I-260	F	E
I-261	F	E
I-262	F	E
I-263	F	A
I-264	F	E
I-265	F	E
I-266	F	E
I-267	F	E
I-268	F	E
I-269	F	E
I-270	F	E
I-271	F	E
I-272	F	E
I-273	F	E
I-274	F	E
I-275	F	E
I-276	F	E
I-277	F	E
I-278	F	E
I-279	F	E
I-280	F	E
I-281	F	E
I-282	F	E
I-283	F	E
I-284	F	E
I-285	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-286	F	E
I-287	F	E
I-288	F	E
I-289	F	E
I-290	F	E
I-291	F	E
I-292	F	E
I-293	F	E
I-294	F	E
I-295	F	E
I-296	F	E
I-297	F	E
I-298	F	E
I-299	F	E
I-300	F	E
I-301	F	E
I-302	E	D
I-303	F	E
I-304	F	E
I-305	F	E
I-306	F	E
I-307	F	E
I-308	F	E
I-309	F	E
I-310	F	E
I-311	F	E
I-312	F	E
I-313	F	E
I-314	F	E
I-315	F	E
I-316	F	E
I-317	F	E
I-318	F	E
I-319	F	E
I-320	F	E
I-321	F	E
I-322	F	E
I-323	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-324	F	E
I-325	F	E
I-326	F	E
I-327	F	E
I-328	F	E
I-329	F	E
I-330	F	E
I-331	F	E
I-332	F	E
I-333	F	E
I-334	F	E
I-335	F	E
I-336	F	A
I-337	F	E
I-338	F	E
I-339	F	E
I-340	F	E
I-341	F	E
I-342	F	E
I-343	F	E
I-344	F	E
I-345	F	E
I-346	F	E
I-347	F	E
I-348	F	E
I-349	F	E
I-350	F	E
I-351	F	E
I-352	F	E
I-353	F	E
I-354	F	E
I-355	F	E
I-356	F	E
I-357	F	E
I-358	F	E
I-359	F	E
I-360	F	E
I-361	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-362	F	E
I-363	F	E
I-364	F	E
I-365	F	E
I-366	F	E
I-367	F	E
I-368	F	E
I-369	F	E
I-370	F	E
I-371	F	E
I-372	F	E
I-373	F	E
I-374	F	E
I-375	F	E
I-376	F	E
I-377	F	E
I-378	F	E
I-379	F	E
I-380	F	E
I-381	F	E
I-382	F	E
I-383	F	E
I-384	F	E
I-385	F	E
I-386	F	E
I-387	F	E
I-388	F	E
I-389	F	E
I-390	F	E
I-391	F	E
I-392	F	E
I-393	F	E
I-394	F	E
I-395	F	E
I-396	F	E
I-397	F	E
I-398	F	E
I-399	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-400	F	E
I-401	F	E
I-402	F	E
I-403	F	E
I-404	F	E
I-405	F	E
I-406	F	E
I-407	F	E
I-408	F	E
I-409	F	E
I-410	F	E
I-411	F	E
I-412	F	E
I-413	F	E
I-414	F	E
I-415	F	E
I-416	F	E
I-417	F	E
I-418	F	E
I-419	F	E
I-420	F	E
I-421	F	E
I-422	F	E
I-423	F	E
I-424	F	E
I-425	F	E
I-426	F	E
I-427	F	E
I-428	F	E
I-429	F	E
I-430	F	E
I-431	F	E
I-432	F	E
I-433	F	E
I-434	F	E
I-435	F	E
I-436	F	E
I-437	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-438	F	E
I-439	F	E
I-440	F	E
I-441	F	E
I-442	F	E
I-443	F	E
I-444	F	E
I-445	F	E
I-446	F	E
I-447	F	E
I-448	F	E
I-449	F	E
I-450	F	E
I-451	F	E
I-452	F	E
I-453	F	E
I-454	F	E
I-455	F	E
I-456	F	E
I-457	F	E
I-458	F	E
I-459	F	E
I-460	F	E
I-461	F	E
I-462	F	E
I-463	F	E
I-464	F	E
I-465	F	E
I-466	F	E
I-467	F	E
I-468	F	E
I-469	F	E
I-470	F	E
I-471	F	E
I-472	F	E
I-473	F	E
I-474	F	E
I-475	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-476	F	E
I-477	F	E
I-478	F	E
I-479	F	E
I-480	F	E
I-481	F	E
I-482	F	E
I-483	F	E
I-484	F	E
I-485	F	E
I-486	F	E
I-487	F	E
I-488	F	E
I-489	F	E
I-490	F	E
I-491	F	E
I-492	F	E
I-493	F	E
I-494	F	E
I-495	F	E
I-496	F	E
I-497	F	E
I-498	F	E
I-499	F	E
I-500	F	E
I-501	F	E
I-502	F	E
I-503	F	E
I-504	F	E
I-505	F	E
I-506	F	E
I-507	F	E
I-508	F	E
I-509	F	E
I-510	F	E
I-511	F	E
I-512	F	E
I-513	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-514	F	E
I-515	F	E
I-516	F	E
I-517	F	E
I-518	F	E
I-519	F	E
I-520	F	E
I-521	F	E
I-522	F	E
I-523	F	E
I-524	F	E
I-525	F	E
I-526	F	E
I-527	F	E
I-528	F	E
I-529	F	E
I-530	F	E
I-531	F	E
I-532	F	E
I-533	F	E
I-534	F	E
I-535	F	E
I-536	F	E
I-537	F	E
I-538	F	E
I-539	F	E
I-540	F	E
I-541	F	E
I-542	F	E
I-543	F	E
I-544	F	B
I-545	F	E
I-546	F	E
I-547	F	E
I-548	F	E
I-549	F	E
I-550	F	E
I-551	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-552	F	E
I-553	F	E
I-554	F	E
I-555	F	E
I-556	F	E
I-557	F	E
I-558	F	E
I-559	F	E
I-560	F	E
I-561	F	E
I-562	F	E
I-563	F	E
I-564	F	E
I-565	F	E
I-566	F	E
I-567	F	E
I-568	F	E
I-569	F	E
I-570	F	E
I-571	F	E
I-572	F	E
I-573	F	E
I-574	F	E
I-575	F	E
I-576	F	E
I-577	F	E
I-578	F	E
I-579	F	E
I-580	F	E
I-581	F	E
I-582	F	E
I-583	F	E
I-584	F	E
I-585	F	E
I-586	F	E
I-587	F	E
I-588	F	E
I-589	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-590	F	E
I-591	F	E
I-592	F	E
I-593	F	E
I-594	F	E
I-595	F	E
I-596	F	E
I-597	F	E
I-598	F	E
I-599	F	E
I-600	F	E
I-601	F	E
I-602	F	E
I-603	F	E
I-604	F	E
I-605	F	E
I-606	F	E
I-607	F	E
I-608	F	E
I-609	F	E
I-610	F	E
I-611	F	E
I-612	F	E
I-613	F	E
I-614	F	E
I-615	F	E
I-616	F	E
I-617	F	E
I-618	F	E
I-619	F	E
I-620	F	E
I-621	F	E
I-622	F	E
I-623	F	E
I-624	F	E
I-625	F	E
I-626	F	E
I-627	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-628	F	A
I-629	F	E
I-630	F	E
I-631	F	E
I-632	F	E
I-633	F	E
I-634	F	E
I-635	F	E
I-636	F	E
I-637	F	E
I-638	F	E
I-639	F	E
I-640	F	E
I-641	F	E
I-642	F	E
I-643	F	E
I-644	F	E
I-645	F	E
I-646	F	E
I-647	F	E
I-648	F	E
I-649	F	E
I-650	F	E
I-651	F	E
I-652	F	E
I-653	F	E
I-654	F	E
I-655	F	E
I-656	F	E
I-657	F	E
I-658	F	E
I-659	F	E
I-660	F	E
I-661	F	E
I-662	F	E
I-663	F	E
I-664	F	E
I-665	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-666	F	E
I-667	F	E
I-668	F	E
I-669	F	E
I-670	F	E
I-671	F	E
I-672	F	E
I-673	F	E
I-674	F	E
I-675	F	E
I-676	F	E
I-677	A	A
I-678	F	E
I-679	F	E
I-680	F	E
I-681	F	E
I-682	F	E
I-683	F	E
I-684	F	E
I-685	F	E
I-686	F	E
I-687	F	E
I-688	F	E
I-689	F	E
I-690	F	E
I-691	F	E
I-692	A	A
I-693	F	E
I-694	F	E
I-695	F	E
I-696	F	E
I-697	F	E
I-698	F	E
I-699	F	E
I-700	F	E
I-701	F	E
I-702	F	E
I-703	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-704	F	E
I-705	F	E
I-706	F	E
I-707	F	E
I-708	F	E
I-709	F	E
I-710	F	E
I-711	F	E
I-712	F	E
I-713	F	E
I-714	F	E
I-715	F	E
I-716	F	E
I-717	F	E
I-718	F	E
I-719	F	E
I-720	F	E
I-721	F	E
I-722	F	E
I-723	F	E
I-724	F	E
I-725	F	E
I-726	A	A
I-727	F	E
I-728	A	B
I-729	A	A
I-730	A	A
I-731	F	E
I-732	F	E
I-733	F	A
I-734	F	A
I-735	F	E
I-736	F	B
I-737	F	E
I-738	F	E
I-739	F	E
I-740	A	A
I-741	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-742	F	E
I-743	F	E
I-744	F	E
I-745	F	E
I-746	A	A
I-747	F	E
I-748	F	E
I-749	F	E
I-750	F	E
I-751	F	E
I-752	F	E
I-753	F	E
I-754	F	E
I-755	F	E
I-756	F	E
I-757	F	A
I-758	F	E
I-759	A	A
I-760	F	E
I-761	F	E
I-762	F	E
I-763	F	E
I-764	F	E
I-765	F	E
I-766	F	E
I-767	F	E
I-768	F	E
I-769	F	E
I-770	F	E
I-771	F	E
I-772	F	E
I-773	F	E
I-774	F	E
I-775	F	E
I-776	F	E
I-777	F	E
I-778	F	E
I-779	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-780	F	E
I-781	F	E
I-782	F	E
I-783	F	E
I-784	F	E
I-785	F	E
I-786	F	E
I-787	F	E
I-788	F	E
I-789	F	E
I-790	F	E
I-791	F	E
I-792	F	E
I-793	F	E
I-794	F	E
I-795	F	E
I-796	F	E
I-797	F	E
I-798	F	E
I-799	F	E
I-800	F	A
I-801	F	A
I-802	F	E
I-803	F	E
I-804	F	E
I-805	F	E
I-806	F	E
I-807	F	E
I-808	F	E
I-809	F	E
I-810	F	E
I-811	F	E
I-812	F	E
I-813	F	E
I-814	F	E
I-815	F	E
I-816	F	E
I-817	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-818	F	E
I-819	F	E
I-820	F	E
I-821	F	E
I-822	F	E
I-823	F	E
I-824	F	E
I-825	F	E
I-826	F	E
I-827	F	E
I-828	F	E
I-829	F	E
I-830	F	E
I-831	F	E
I-832	F	E
I-833	F	E
I-834	F	E
I-835	F	E
I-836	F	E
I-837	F	E
I-838	F	E
I-839	F	E
I-840	F	E
I-841	F	E
I-842	F	E
I-843	F	E
I-844	F	E
I-845	F	E
I-846	F	E
I-847	F	E
I-848	F	E
I-849	F	E
I-850	F	E
I-851	F	E
I-852	F	E
I-853	F	E
I-854	F	E
I-855	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-856	F	E
I-857	F	E
I-858	A	A
I-859	F	E
I-860	F	E
I-861	F	E
I-862	F	E
I-863	F	E
I-864	F	E
I-865	F	E
I-866	F	E
I-867	F	E
I-868	F	E
I-869	F	E
I-870	F	E
I-871	F	E
I-872	F	E
I-873	F	E
I-874	F	E
I-875	F	E
I-876	F	E
I-877	F	E
I-878	F	E
I-879	F	E
I-880	F	E
I-881	F	E
I-882	F	E
I-883	F	E
I-884	F	E
I-885	F	E
I-886	F	E
I-887	F	E
I-888	F	E
I-889	F	E
I-890	F	E
I-891	F	E
I-892	F	E
I-893	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-894	F	E
I-895	F	E
I-896	F	E
I-897	F	E
I-898	F	E
I-899	F	E
I-900	F	E
I-901	F	E
I-902	F	E
I-903	F	E
I-904	F	E
I-905	F	E
I-906	F	E
I-907	F	E
I-908	F	E
I-909	F	E
I-910	F	E
I-911	F	E
I-912	F	E
I-913	F	E
I-914	F	E
I-915	F	E
I-916	F	E
I-917	F	E
I-918	F	E
I-919	F	E
I-920	F	E
I-921	F	E
I-922	F	E
I-923	F	E
I-924	F	E
I-925	F	E
I-926	F	E
I-927	F	E
I-928	F	E
I-929	F	E
I-930	F	E
I-931	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-932	F	E
I-933	F	E
I-934	F	E
I-935	F	E
I-936	F	E
I-937	F	E
I-938	F	E
I-939	F	E
I-940	F	E
I-941	F	E
I-942	F	E
I-943	F	E
I-944	F	E
I-945	F	E
I-946	F	E
I-947	F	E
I-948	F	A
I-949	F	E
I-950	F	E
I-951	F	E
I-952	F	E
I-953	F	E
I-954	F	E
I-955	F	E
I-956	F	E
I-957	F	E
I-958	F	E
I-959	F	E
I-960	F	E
I-961	F	E
I-962	F	E
I-963	F	A
I-964	F	E
I-965	F	E
I-966	F	E
I-967	F	E
I-968	A	A
I-969	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-970	F	E
I-971	F	E
I-972	F	E
I-973	F	E
I-974	F	E
I-975	F	E
I-976	F	E
I-977	F	E
I-978	B	A
I-979	F	E
I-980	F	E
I-981	F	E
I-982	F	E
I-983	F	E
I-984	F	E
I-985	F	E
I-986	F	E
I-987	F	E
I-988	F	E
I-989	F	E
I-990	F	E
I-991	F	E
I-992	F	E
I-993	F	E
I-994	F	E
I-995	F	E
I-996	F	E
I-997	F	E
I-998	F	E
I-999	F	E
I-1000	F	E
I-1001	F	E
I-1002	A	A
I-1003	A	A
I-1004	A	A
I-1005	A	A
I-1006	A	A
I-1007	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1008	F	E
I-1009	F	E
I-1010	F	E
I-1011	F	E
I-1012	A	A
I-1013	A	A
I-1014	A	A
I-1015	A	A
I-1016	A	A
I-1017	A	A
I-1018	A	A
I-1019	A	A
I-1020	A	A
I-1021	A	A
I-1022	A	A
I-1023	A	A
I-1024	A	A
I-1025	A	A
I-1026	A	A
I-1027	A	A
I-1028	A	A
I-1029	A	A
I-1030	A	A
I-1031	A	A
I-1032	A	A
I-1033	A	A
I-1034	A	A
I-1035	A	A
I-1036	A	A
I-1037	A	A
I-1038	A	A
I-1039	A	A
I-1040	A	A
I-1041	A	A
I-1042	A	A
I-1043	A	A
I-1044	A	A
I-1045	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1046	A	A
I-1047	A	A
I-1048	A	A
I-1049	F	E
I-1050	F	E
I-1051	F	E
I-1052	F	E
I-1053	F	E
I-1054	F	E
I-1055	F	E
I-1056	F	E
I-1057	F	E
I-1058	F	E
I-1059	F	E
I-1060	F	E
I-1061	F	E
I-1062	F	E
I-1063	F	E
I-1064	F	E
I-1065	F	E
I-1066	F	E
I-1067	F	E
I-1068	F	E
I-1069	F	E
I-1070	F	E
I-1071	F	E
I-1072	F	E
I-1073	F	E
I-1074	F	E
I-1075	F	E
I-1076	F	E
I-1077	F	E
I-1078	A	A
I-1079	A	A
I-1080	F	E
I-1081	F	E
I-1082	F	E
I-1083	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1084	F	E
I-1085	F	E
I-1086	F	E
I-1087	A	A
I-1088	A	A
I-1089	A	A
I-1090	A	A
I-1091	A	A
I-1092	A	A
I-1093	B	B
I-1094	F	E
I-1095	F	E
I-1096	F	E
I-1097	F	E
I-1098	F	E
I-1099	F	E
I-1100	A	A
I-1101	A	A
I-1102	A	A
I-1103	A	A
I-1104	B	A
I-1105	B	A
I-1106	A	A
I-1107	A	A
I-1108	A	A
I-1109	A	A
I-1110	A	A
I-1111	A	B
I-1112	B	A
I-1113	A	A
I-1114	B	A
I-1115	B	B
I-1116	B	A
I-1117	A	A
I-1118	A	A
I-1119	A	A
I-1120	A	B
I-1121	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1122	A	A
I-1123	A	A
I-1124	A	A
I-1125	A	B
I-1126	A	A
I-1127	A	A
I-1128	A	A
I-1129	B	A
I-1130	B	A
I-1131	A	A
I-1132	A	B
I-1133	A	B
I-1134	A	A
I-1135	A	A
I-1136	A	A
I-1137	A	A
I-1138	B	A
I-1139	A	A
I-1140	B	A
I-1141	B	A
I-1142	B	A
I-1143	A	A
I-1144	A	A
I-1145	A	A
I-1146	A	A
I-1147	A	A
I-1148	A	A
I-1149	A	A
I-1150	A	A
I-1151	A	A
I-1152	B	A
I-1153	A	A
I-1154	A	A
I-1155	A	A
I-1156	A	A
I-1157	A	A
I-1158	A	A
I-1159	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1160	A	A
I-1161	A	A
I-1162	A	A
I-1163	A	A
I-1164	A	A
I-1165	A	A
I-1166	A	A
I-1167	A	A
I-1168	A	A
I-1169	A	A
I-1170	A	A
I-1171	A	A
I-1172	A	A
I-1173	A	A
I-1174	B	C
I-1175	A	A
I-1176	A	B
I-1177	A	A
I-1178	B	A
I-1179	A	A
I-1180	B	A
I-1181	A	A
I-1182	A	A
I-1183	A	A
I-1184	A	A
I-1185	B	A
I-1186	A	A
I-1187	A	A
I-1188	A	A
I-1189	A	A
I-1190	A	A
I-1191	A	A
I-1192	A	B
I-1193	A	A
I-1194	A	A
I-1195	A	A
I-1196	A	A
I-1197	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1198	A	A
I-1199	A	A
I-1200	B	D
I-1201	A	A
I-1202	A	A
I-1203	B	B
I-1204	A	A
I-1205	A	A
I-1206	A	A
I-1207	A	A
I-1208	A	B
I-1209	A	A
I-1210	A	A
I-1211	A	A
I-1212	B	A
I-1213	F	E
I-1214	F	E
I-1215	F	E
I-1216	F	E
I-1217	F	E
I-1218	F	E
I-1219	F	E
I-1220	F	E
I-1221	B	B
I-1222	B	B
I-1223	B	B
I-1224	B	B
I-1225	B	B
I-1226	B	C
I-1227	B	B
I-1228	C	C
I-1229	C	B
I-1230	B	B
I-1231	B	B
I-1232	B	B
I-1233	B	B
I-1234	A	B
I-1235	A	D

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1236	A	B
I-1237	A	B
I-1238	B	D
I-1239	B	B
I-1240	B	B
I-1241	A	C
I-1242	B	D
I-1243	B	D
I-1244	B	B
I-1245	A	B
I-1246	A	B
I-1247	B	B
I-1248	A	B
I-1249	B	B
I-1250	B	B
I-1251	B	B
I-1252	B	B
I-1253	A	B
I-1254	B	B
I-1255	B	D
I-1256	C	D
I-1257	A	B
I-1258	B	B
I-1259	A	C
I-1260	B	C
I-1261	B	B
I-1262	A	B
I-1263	B	B
I-1264	B	C
I-1265	B	D
I-1266	A	A
I-1267	B	D
I-1268	A	A
I-1269	C	C
I-1273	F	E
I-1274	F	E
I-1275	F	E
I-1276	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1277	A	A
I-1278	A	A
I-1279	A	A
I-1280	F	E
I-1281	F	E
I-1283	A	A
I-1284	A	A
I-1285	B	A
I-1286	B	A
I-1287	A	A
I-1288	E	D
I-1289	E	D
I-1290	A	A
I-1291	F	E
I-1294	F	E
I-1295	A	A
I-1296	A	A
I-1297	A	A
I-1298	A	A
I-1299	A	A
I-1300	B	B
I-1301	A	A
I-1303	A	A
I-1304	F	E
I-1305	F	E
I-1306	A	A
I-1307	B	A
I-1308	B	A
I-1310	F	E
I-1311	A	A
I-1312	F	E
I-1313	A	A
I-1314	A	A
I-1315	A	A
I-1316	A	A
I-1317	A	A
I-1318	A	A
I-1319	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1320	F	E
I-1321	F	E
I-1322	B	B
I-1327	C	B
I-1328	E	D
I-1329	F	E
I-1330	F	E
I-1331	F	E
I-1335	A	A
I-1337	C	C
I-1339	E	D
I-1341	E	D
I-1343		
I-1344	F	E
I-1345	F	E
I-1346	F	E
I-1347	F	E
I-1348	A	A
I-1349	F	E
I-1350	F	E
I-1351	F	E
I-1352	F	E
I-1353	A	A
I-1354	F	E
I-1355	F	E
I-1356	A	A
I-1357	A	A
I-1358	A	A
I-1359	F	E
I-1360	F	E
I-1361	A	A
I-1362	F	E
I-1363	F	E
I-1364	B	A
I-1365	F	E
I-1366	F	E
I-1367	F	E
I-1368	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1369	F	E
I-1370	A	A
I-1371	F	E
I-1372	F	E
I-1373	A	A
I-1374	A	A
I-1375	A	A
I-1376	A	A
I-1377	A	A
I-1378		
I-1379	A	A
I-1380	A	A
I-1381	B	C
I-1382	F	E
I-1383	F	E
I-1384	F	E
I-1385	F	E
I-1386	F	E
I-1387	F	E
I-1388	A	A
I-1389	A	A
I-1390	A	A
I-1391	F	E
I-1392	B	C
I-1393	F	E
I-1394	A	D
I-1395	A	A
I-1396	E	D
I-1397	A	A
I-1398	F	E
I-1399	A	B
I-1400	F	E
I-1402	E	D
I-1403	F	E
I-1404	B	D
I-1405	E	D
I-1406	A	A
I-1407	F	E

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1408	A	A
I-1409	A	A
I-1410	A	A
I-1411	D	C
I-1412	B	B
I-1413	F	E
I-1414	F	E
I-1415	F	E
I-1416	A	A
I-1417	A	A
I-1418	A	A
I-1419	B	B
I-1420	B	B
I-1421	A	B
I-1422	A	A
I-1423	A	A
I-1424	A	A
I-1425	A	A
I-1426	A	B
I-1427	B	C
I-1428	C	B
I-1429	B	A
I-1430	C	B
I-1431	A	A
I-1432	B	B
I-1433	C	B
I-1434	A	A
I-1435	A	A
I-1436	A	A
I-1437	B	A
I-1438	A	A
I-1439	A	A
I-1440	A	A
I-1441	A	A
I-1442	A	A
I-1443	A	A
I-1444	A	A
I-1445	A	A

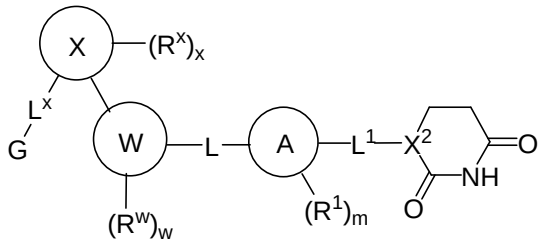
I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1446	A	A
I-1447	A	A
I-1448	B	A
I-1449	B	A
I-1450	A	A
I-1451	A	A
I-1452	A	A
I-1453	B	A
I-1454	B	B
I-1455	A	B
I-1456	C	B
I-1457	C	C
I-1461	C	D
I-1462	D	B
I-1463	D	C
I-1464	C	B
I-1465	F	E
I-1466	A	A
I-1467	F	E
I-1468	B	A
I-1469	F	E
I-1470	F	E
I-1471	F	E
I-1475	A	A
I-1476	F	E
I-1477	F	E
I-1478	F	E
I-1479	F	E
I-1480	F	E
I-1481	F	E
I-1482	F	E
I-1483	F	E
I-1484	F	E
I-1485	F	E
I-1486	B	A
I-1487	A	A
I-1488	A	B
I-1489	A	A

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1490	A	A
I-1491	A	B
I-1492	F	E
I-1493	F	E
I-1494	F	E
I-1495	A	A
I-1496	B	B
I-1497	A	B
I-1498	A	B
I-1499	F	E
I-1500	F	E
I-1501	F	E
I-1502	F	E
I-1503	F	E
I-1504	F	E
I-1505	F	E
I-1506	F	E
I-1507	F	E
I-1508	F	E
I-1509	F	E
I-1510	F	E
I-1511	F	E
I-1512	F	E
I-1513	F	E
I-1514	E	D
I-1515	E	D
I-1516	E	D
I-1517	E	D
I-1518	E	D
I-1519	E	D
I-1520	E	D
I-1521	E	D
I-1522	E	D
I-1523	E	D
I-1524	E	D
I-1525	E	D
I-1526	E	D
I-1527	E	D

I-n.º	STAT6 HiBiT degradación DC50 (nM) 24h	STAT6 HiBiT Degradación Dmax% 24h
I-1528	E	D
I-1529	E	D
I-1530	E	D
I-1531	E	D
I-1532	E	D
I-1533	A	A
I-1534	F	E
I-1535	F	E
I-1537	F	E
I-1538	F	E
I-1539	F	E
I-1540	F	E
I-1541	F	E
I-1542	F	E
I-1543	F	E
I-1544	F	E
I-1545	F	E
I-1546	F	E
I-1547	F	E
I-1548	F	E

REALIZACIONES EJEMPLARES ENUMERADAS

1. Un compuesto de fórmula **I-bb-1**:



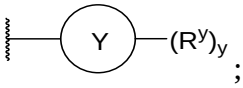
I-bb-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

El Anillo W es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

El Anillo X es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6

miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

G es hidrógeno, halógeno o 

;

El Anillo Y es un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, o un heterociclilo o heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

R^w, R^x, y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$,

$-C(O)NROR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-P(O)R_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, y $-NRS(O)_2R$;

cada R^A es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

L^X es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena están sustituidas independiente y opcionalmente por -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2$-, -NR-, -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2$-;

cada uno de w, x e y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

L es un enlace covalente, $-Cy-(CH_2)_{1-10}$-, $-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}$-, $-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-, $-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy$-, $-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}$-, $-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy$-, $-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-Cy-. -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, $-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-Cy-Cy-, $-Cy-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy$-, o $-Cy-Cy-(CH_2)_{1-10}-Cy-(CH_2)_{1-10}$-;

cada -Cy- es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirilo carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o

parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un espirilo heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 6-11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

X^2 es N o CH;

cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -OP(O)(OR)(NR_2), $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, -N(R)P(O)(OR)(NR_2), $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, $-N(R)S(O)_2R$;

L^1 es un enlace covalente, -C(O)-, -NR-, -O-, -S-, $-S(O)_2$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;L^1 es un enlace covalente, -C(O)-, -NR-, -O-, -S-, $-S(O)_2$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

El Anillo A es fenilenilo o un monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros o heterociclilenilo o heteroarilenilo que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático , fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

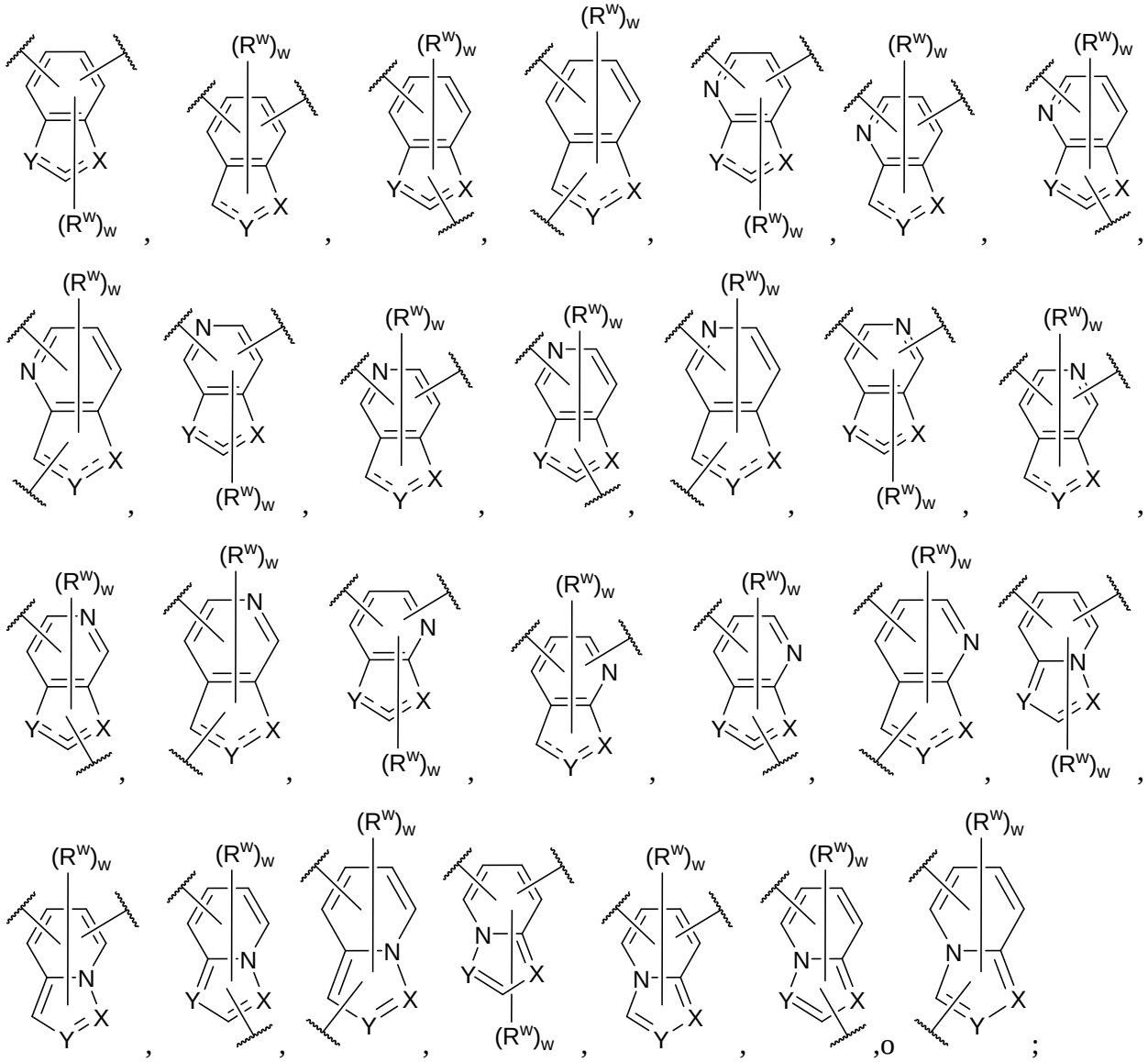
dos grupos R en el mismo átomo o átomos adyacentes o R^B y un grupo R se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo monocíclico, bicíclico, bicíclico con puente saturado o parcialmente insaturado de 3-11 miembros o carbocíclico espirocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

m es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

2. El compuesto la realización 1, en el que el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. El compuesto de la realización 1 o 2, en el que el anillo W es



en el que:

cada uno de los X e Y es independientemente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, C-H_2, CH(R^W), o C-(R^W)$_2$.

4. El compuesto de la realización 3, en el que:

X es C-R^w o CH, y Y es N-R^w;

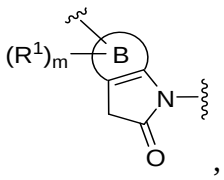
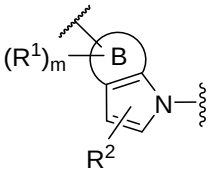
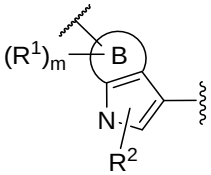
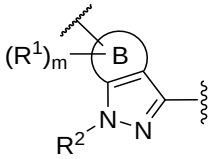
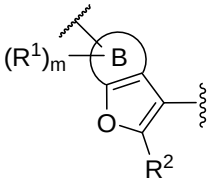
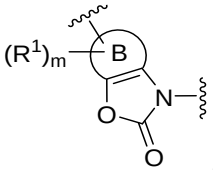
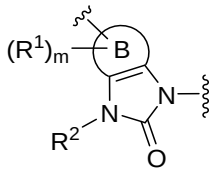
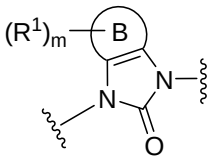
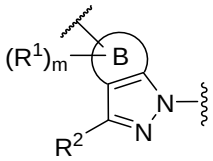
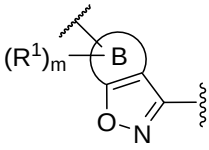
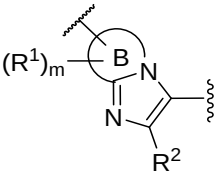
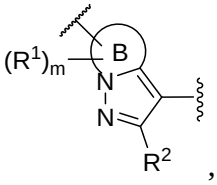
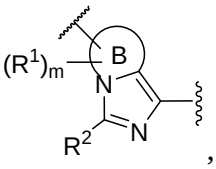
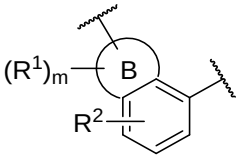
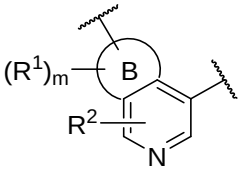
X es C-R^w o CH, y Y es S;

X es C-R^w o CH, y Y es O;

X es N-R^w o C-H, y Y es C-R^w o CH;

X es S, y Y es C-R^w o CH; o

X es O, y Y es C-R^w o CH.

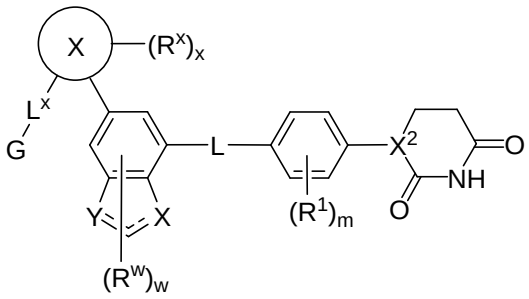
5. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que el anillo A es fenilenilo, piridinilenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo o un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

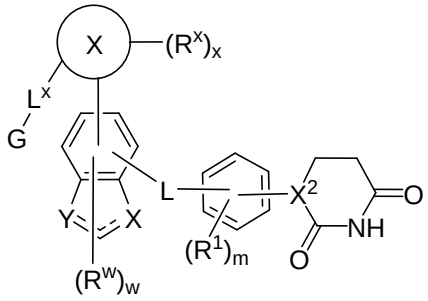
R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O

cicloalquilo C_{3-6}, o -O haloalquilo C_{1-6}; o:

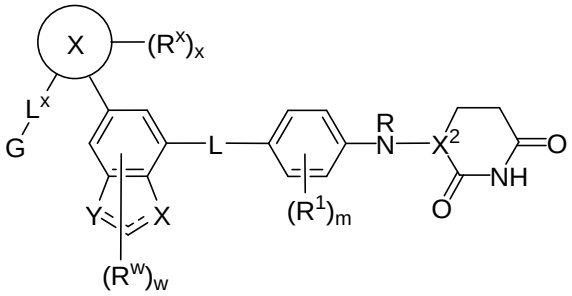
6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-5 en el que el compuesto es de fórmula **I-bb-1**, **I-bb-1-v**, **I-bb-2**, **I-bb-2-v**, **I-bb-3**, o **I-bb-3-iv**:



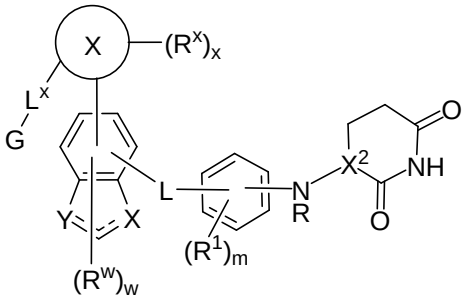
I-bb-1



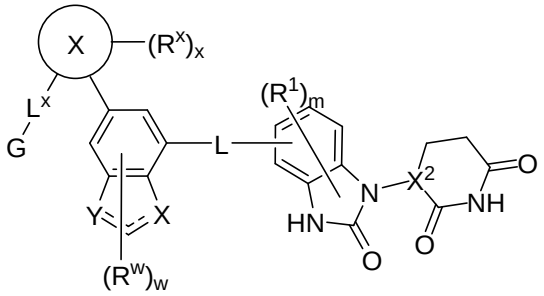
I-bb-1-v



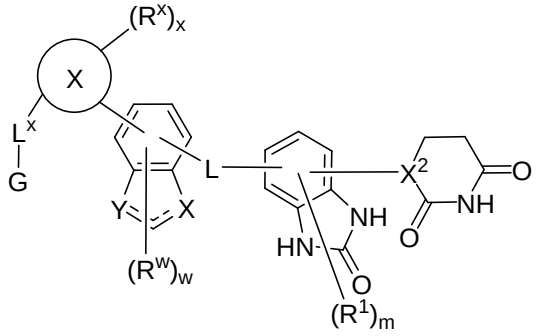
I-bb-2



I-bb-2-v



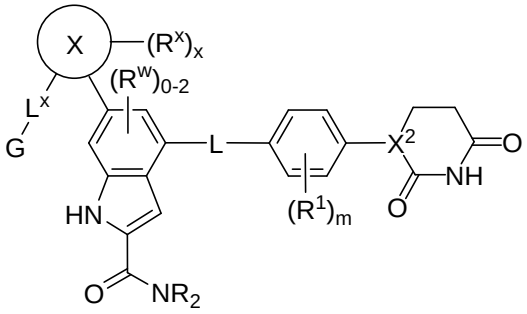
I-bb-3



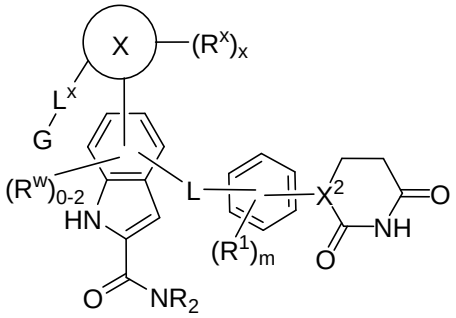
I-bb-3-iv

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

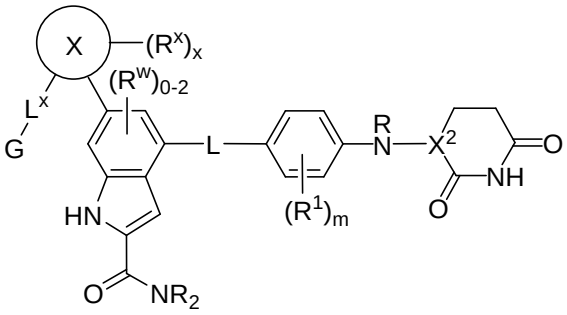
7. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-5 en el que el compuesto es de fórmula **I-bb-1a**, **I-bb-1a-v**, **I-bb-2a**, **I-bb-2a-v**, **I-bb-3a**, o **I-bb-3a-iv**:



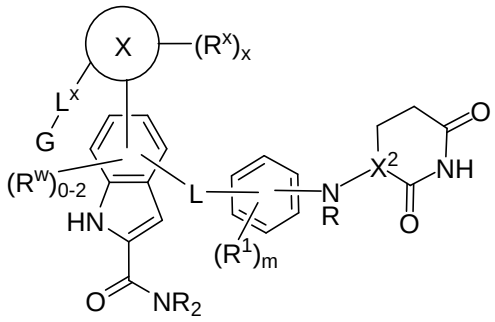
I-bb-1a



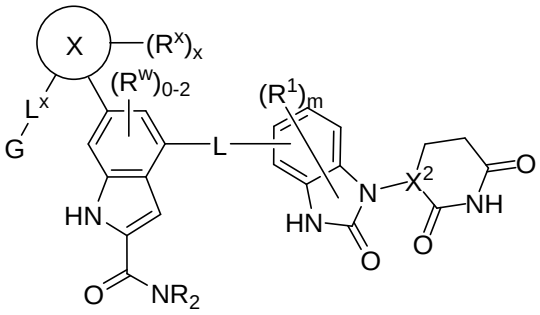
I-bb-1a-v



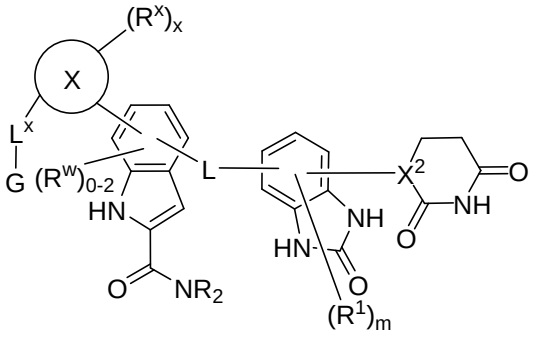
I-bb-2a



I-bb-2a-v



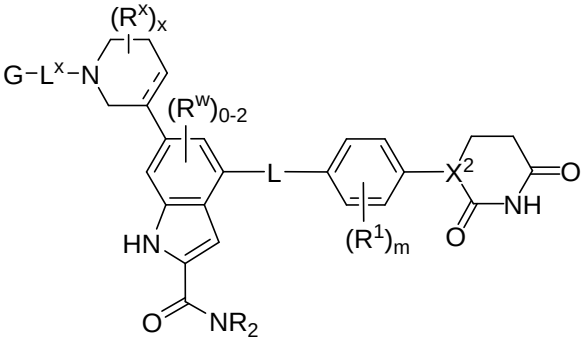
I-bb-3a



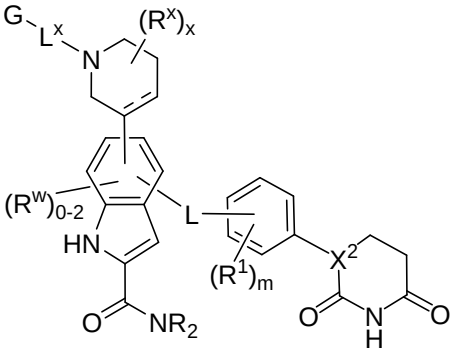
I-bb-3a-iv

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

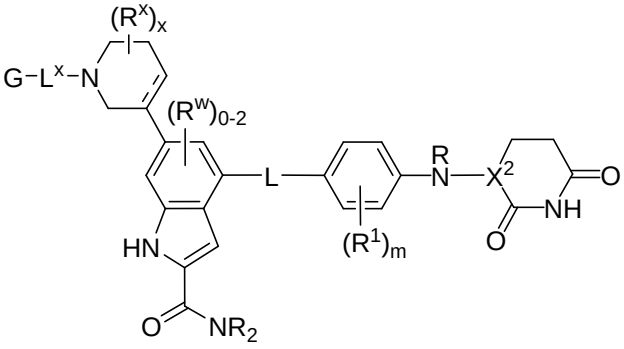
el compuesto es de fórmula **I-bb-1b**, **I-bb-1b-iii**, **I-bb-2b**, **I-bb-2b-iii**, **I-bb-3b**, o **I-bb-3b-iii**:



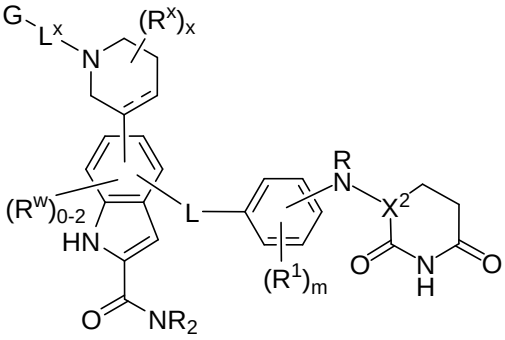
I-bb-1b



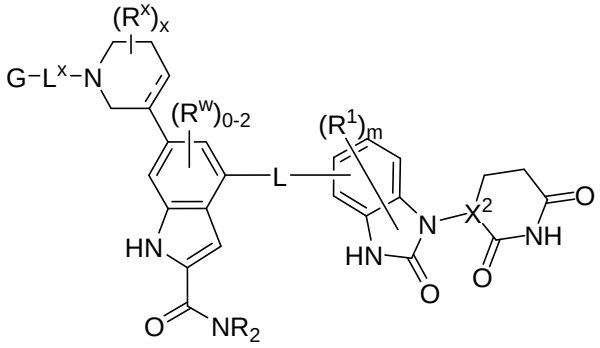
I-bb-1b-iii



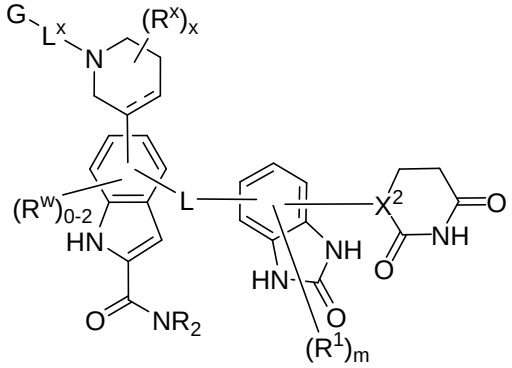
I-bb-2b



I-bb-2b-iii



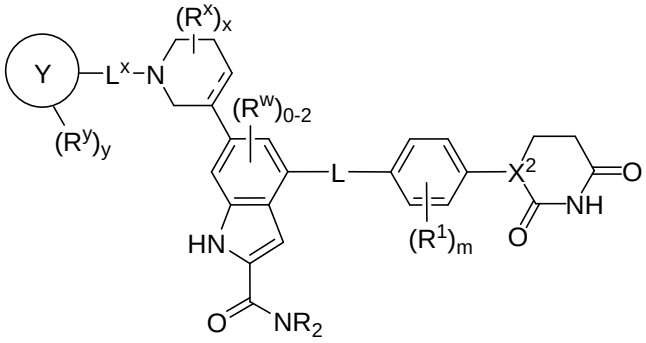
I-bb-3b



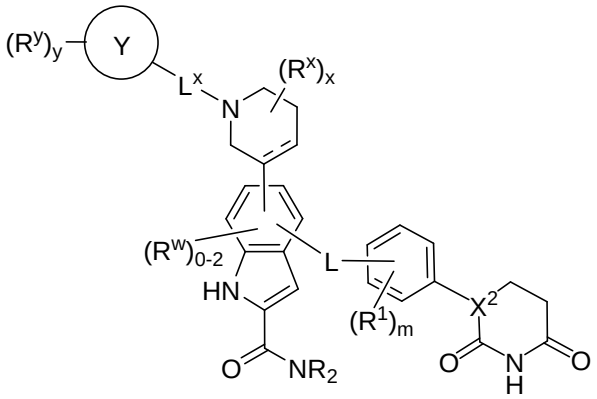
I-bb-3b-iii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

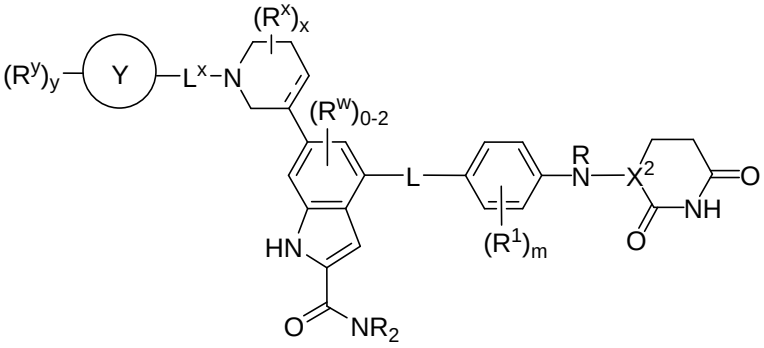
el compuesto es de fórmula **I-bb-1c**, **I-bb-1c-iii**, **I-bb-2c**, **I-bb-2c-iii**, **I-bb-3c**, o **I-bb-3c-iii**:



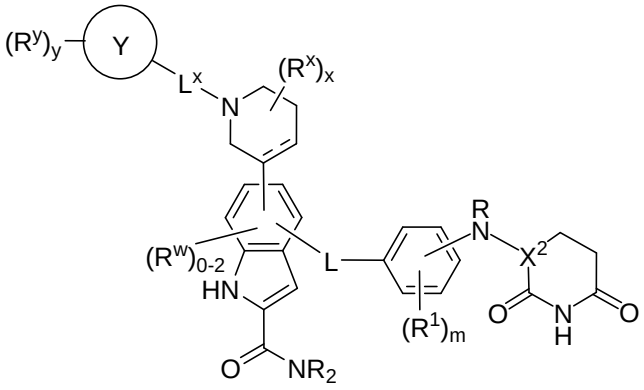
I-bb-1c



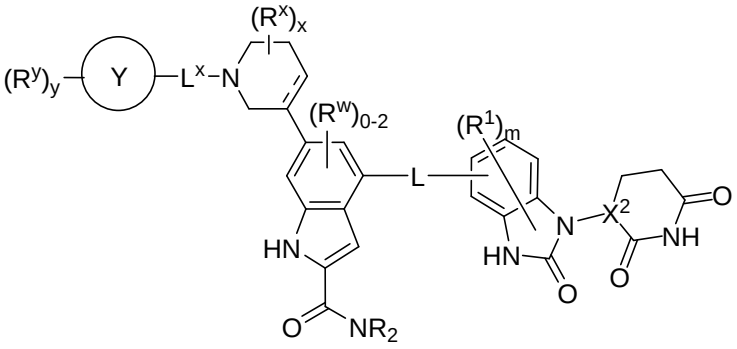
I-bb-1c-iii



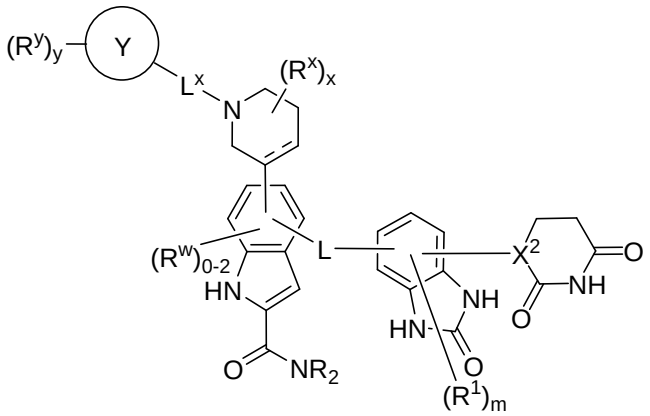
I-bb-2c



I-bb-2c-iii

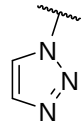
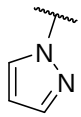


I-bb-3c



I-bb-3c-iii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el Anillo Y es triazolilo o pirazolilo (por ejemplo,  o ).

9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en el que L^X es una cadena hidrocarbonada C_{1-5} bivalente lineal saturada o insaturada en la que 1-2 unidades de metileno de la cadena se sustituyen independientemente por -O-, -C(O)-, or -NR-.

10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que una aparición de R^W es halógeno.

11. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que R^1 es C_{1-6} alifático, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, o $-NR_2$.

12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-11, en el que y es 0.

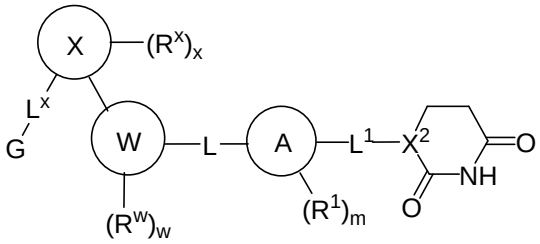
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-12 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para degradar STAT6 en un paciente o muestra biológica que comprende administrar a dicho paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-12, o una composición farmacéutica del mismo.

15. Un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-12, o una composición farmacéutica del mismo.

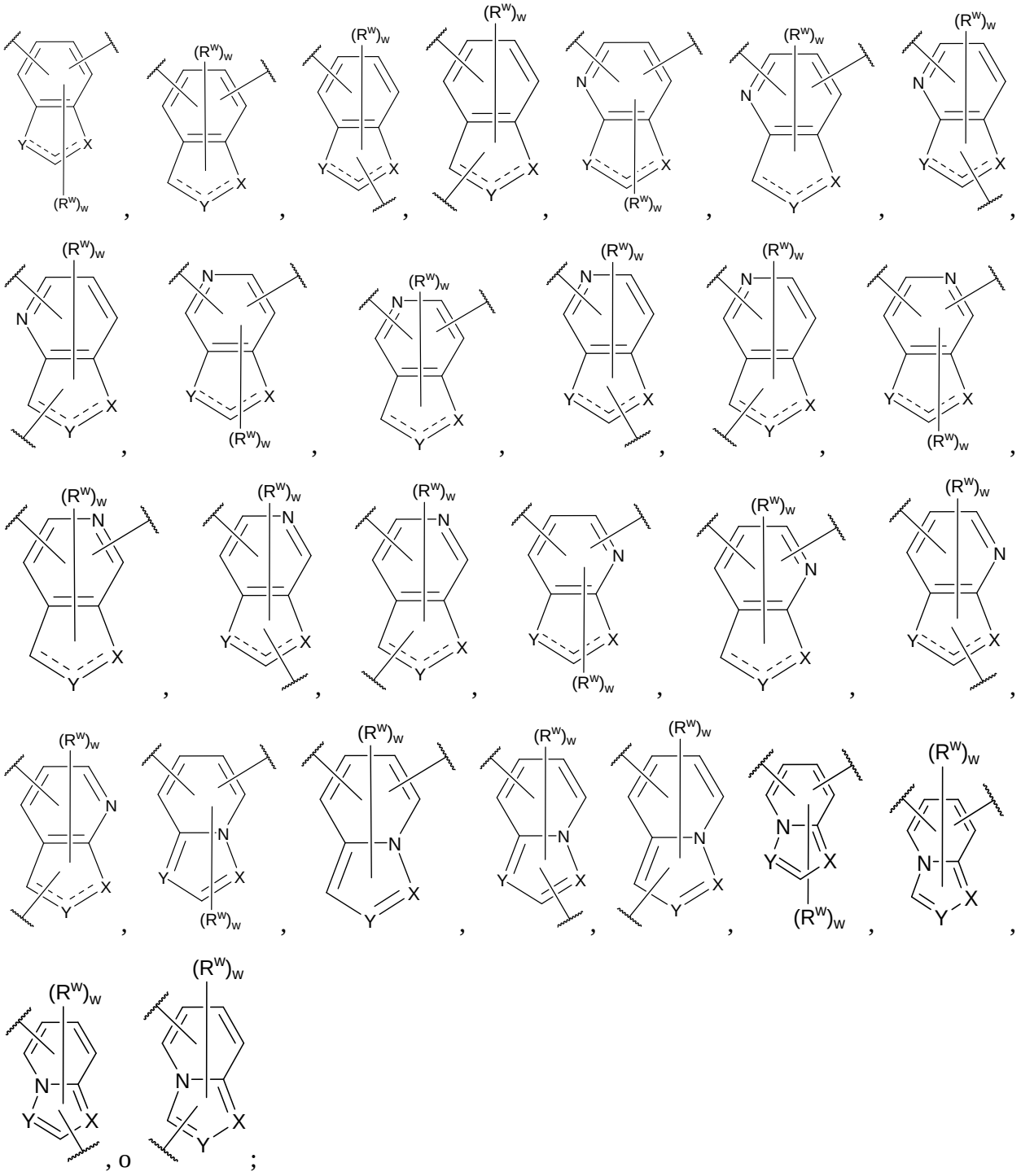
16. El método de la realización 19, en el que el trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 es cáncer, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno metabólico, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo o de crecimiento excesivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada a la muerte celular, la agregación plaquetaria inducida por trombina, una enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que impliquen la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno del SNC.

101. Un compuesto de fórmula **I-bb**:



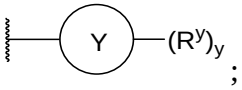
I-bb

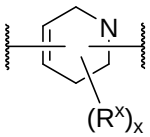
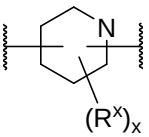
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
El AnilloW es:



en el que:

cada uno de X e Y es independiente N, NH, N-R^W, -O-, -S-, C-H, C-R^W, CH_2, $CH(R^W)$, o $C(R^W)_2$, según lo permita la valencia.

G es hidrógeno, halógeno o  ;

El Anillo X es  o  ;

El Anillo Y es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

en el que L^X es un enlace covalente o $^{\#}$-L^{XA}-L^{XB}-, en el que:

$^{\#}$ representa el punto de acoplamiento al anillo X;

L^{XA} es -C(O)-, -C(S)-, -CR_2-, -CR(OR)-, -C(NR)-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o -S(O)(NR)-; y

El L^{XB} es una cadena hidrocarbonada C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida.

L es un enlace covalente opcionalmente sustituido bivalente, saturado o parcialmente insaturado, lineal o ramificado de cadena hidrocarbonada C_{1-10}, en el que 0-6 unidades de metileno de L están sustituidas independientemente por -Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o -NRC(O)O-;

X^2 es N o C-R^B;

R^B es H, halógeno o alquilo C_{1-3};

L^1 es un enlace covalente, -C(O)-, -NR-, -O-, -S-, -$S(O)_2$, -NRC(O)-, o -C(O)NR-; y

el Anillo A es fenilenilo, naftalenilo, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclilenilo tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 12-13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un heteroarilenilo tricíclico de 13 miembros que tiene 1-5 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

102. El compuesto de la realización 101, en el que:

L es un enlace covalente, -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-, -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-, -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-, -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-Cy-, -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -Cy-Cy-Cy-, -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-, -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, -O-Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-, o -Cy-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-;

X^2 es N o C-R^B; y

R^B es H o alquilo C_{1-3}.

103. El compuesto de la realización 101 o 102, en el que:
X es C-R^w o CH, y Y es N-R^w;
X es C-R^w o CH, y Y es S;
X es C-R^w o CH, y Y es O;
X es N-R^w o NH, y Y es C-R^w o CH;
X es S, y Y es C-R^w o CH; o
X es O, y Y es C-R^w o CH.

104. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-103, en el que el Anillo Y es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

105. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-104, en el que el Anillo Y es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo.

106. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-105, en el que L^{XA} es -C(O)-.

107. El compuesto de las realizaciones 101-106, en el que una ocurrencia de R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$,-C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, o -$NRS(O)_2$R.

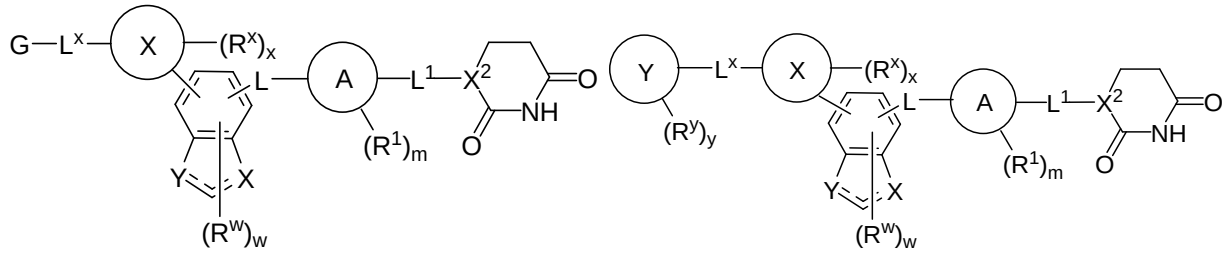
108. El compuesto de las realizaciones 101-107, en el que una ocurrencia de R^w es -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, o $-C(O)NR_2$.

109. El compuesto de las realizaciones 101-108, en el que una ocurrencia de R^w es un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

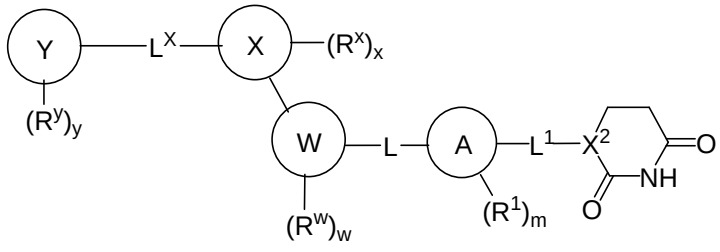
110. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-108, en el que una aparición de R^w es halógeno (por ejemplo, fluoro).

111. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-110, en el que y es 0.

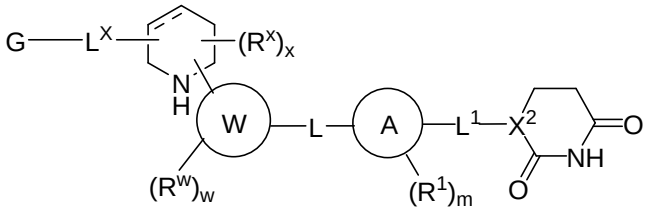
112. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 en el que el compuesto es de fórmula **I-bb-I**, **I-bb-IX**, **I-bb-A**, **I-bb-B**, **I-bb-C**, **I-bb-D**, **I-bb-E**, o **I-bb-F**:



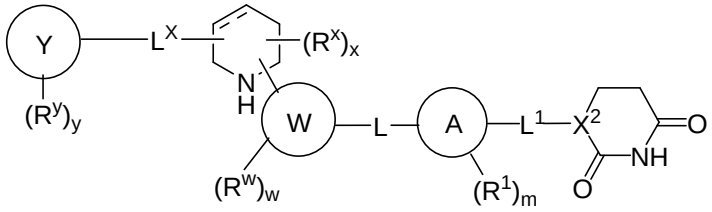
I-bb-I **I-bb-IX**



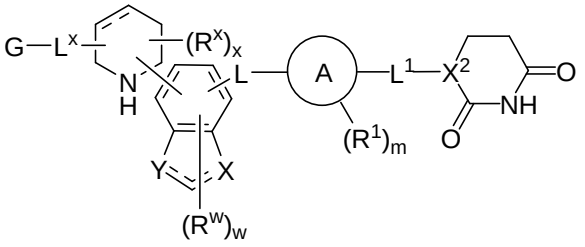
I-bb-A



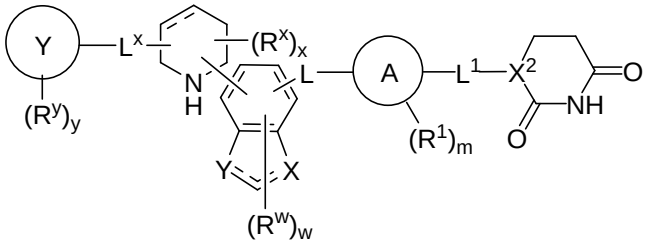
I-bb-B



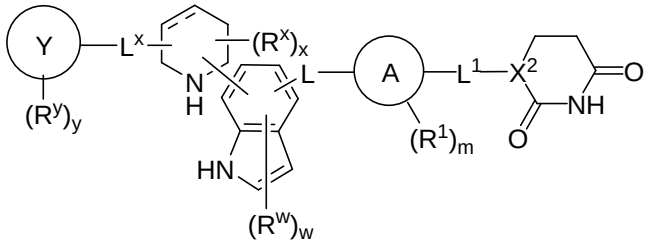
I-bb-C



I-bb-D



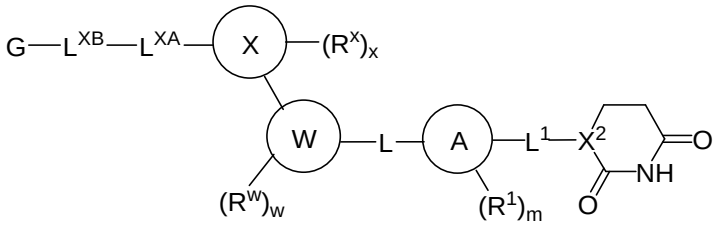
I-bb-E



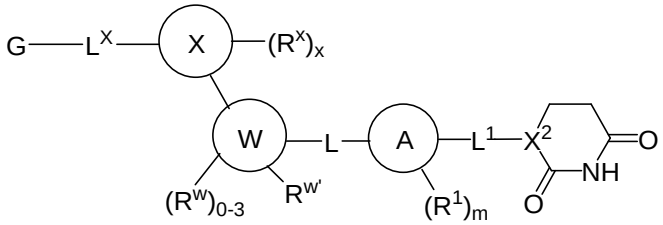
I-bb-F

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

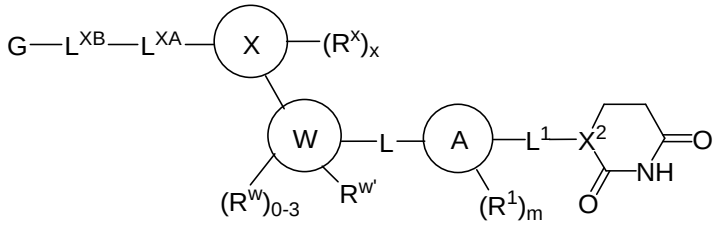
113. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1**, **I-cc-2**, o **I-cc-3**:



I-cc-1



I-cc-2



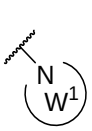
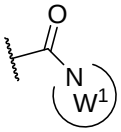
I-cc-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$R^{w'}$ is -S(O)R, -$S(O)_2$R, -S(O)(NR)R, -$S(O)_2NR_2$, -C(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$P(O)R_2$, -$P(O)(OR)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRS(O)_2$R, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, naftalenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

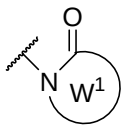
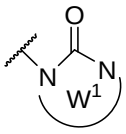
114. El compuesto de la realización 113, en el que $R^{w'}$ es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

115. El compuesto de la realización 113, en el que:

$R^{w'}$ es  o  ; y

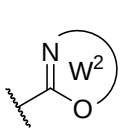
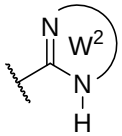
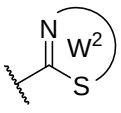
El Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

116. El compuesto de la realización 113, en el que:

$R^{w'}$ es  o  ; y

El Anillo W^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

117. El compuesto de la realización 113, en el que:

$R^{w'}$ es  ,  ,  ; y

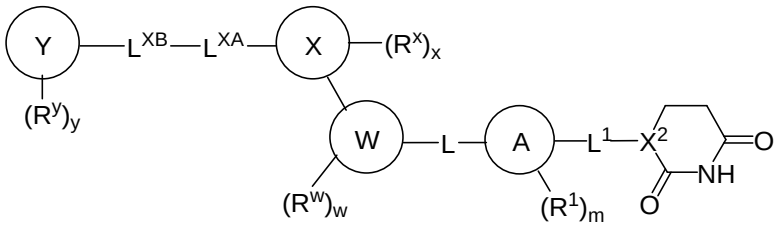
el Anillo W^2 es un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

118. El compuesto de la realización 113, en el que R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, o -C(O)NROR.

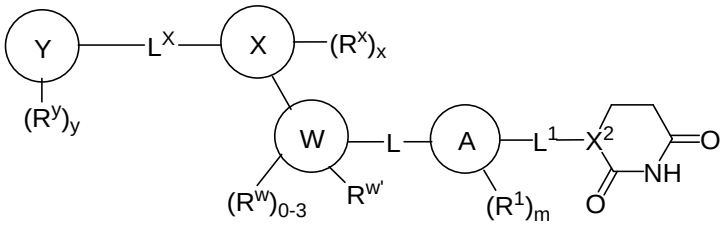
119. El compuesto de la realización 113, en el que R^w es -S(O)R, $-S(O)_2R$, -S(O)(NR)R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, o -C(O)NROR.

120. El compuesto de la realización 113, en el que $R^{w'}$ es -C(S)R, -C(NR)R, -C(O)R, -C(O)OR, or $-C(O)NR_2$

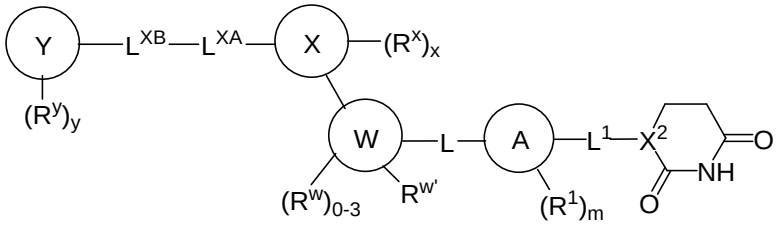
121. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 o 113-120, en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1A**, **I-cc-2A**, o **I-cc-3A**:



I-cc-1A



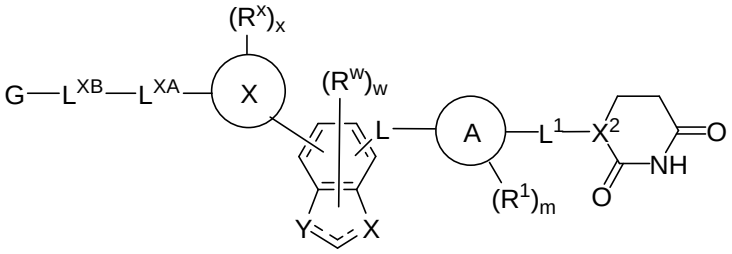
I-cc-2A



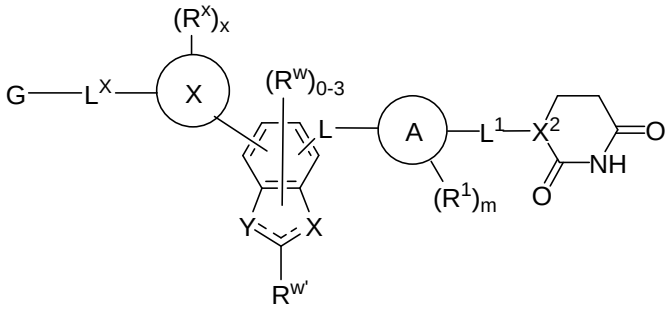
I-cc-3A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

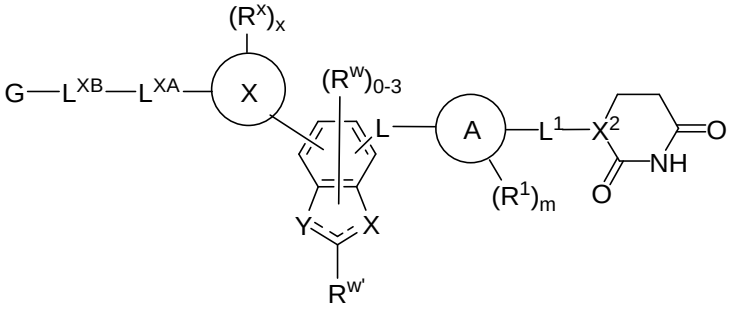
121. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 o 113-120, en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1B**, **I-cc-2B**, **I-cc-3B, I-cc-1C**, **I-cc-2C**, o **I-cc-3C**:



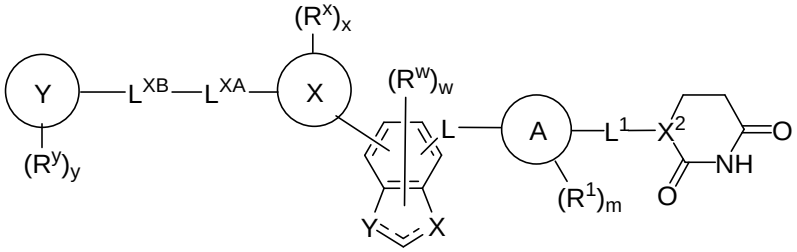
I-cc-1B



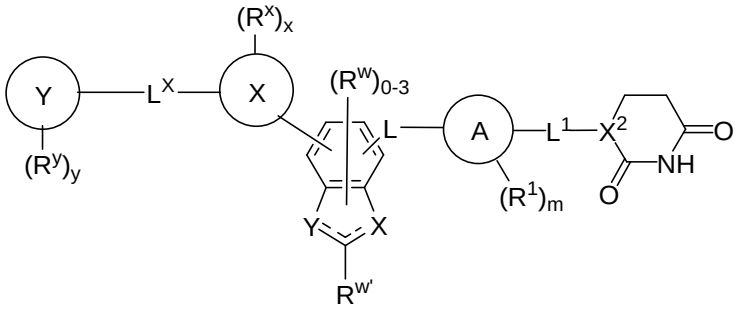
I-cc-2B



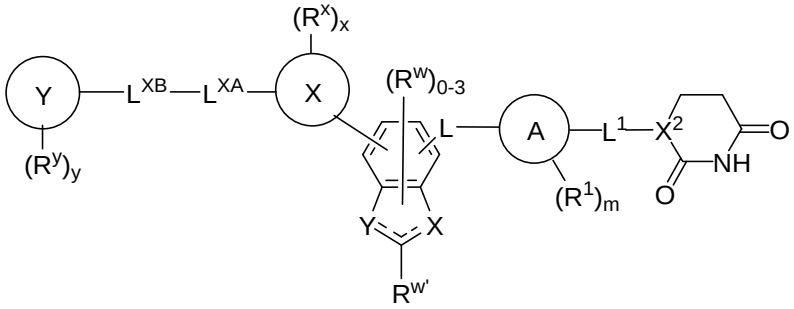
I-cc-3B



I-cc-1C



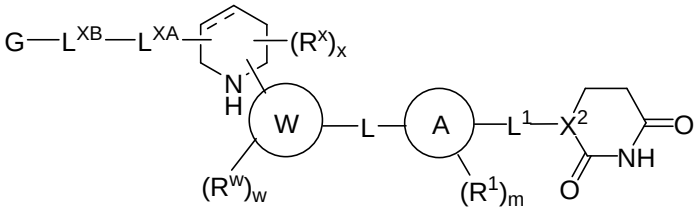
I-cc-2C



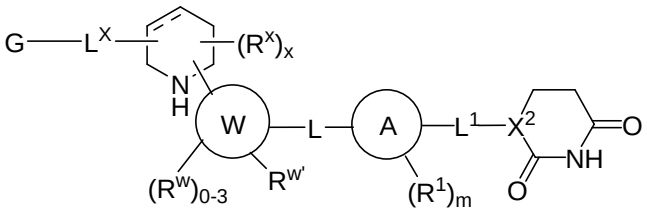
I-cc-3C

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

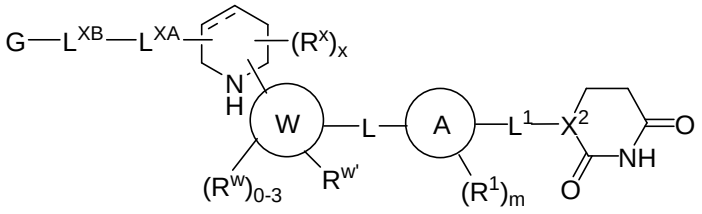
122. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 o 113-120, en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1D**, **I-cc-2D**, **I-cc-3D, I-cc-1E**, **I-cc-2E**, o **I-cc-3E**:



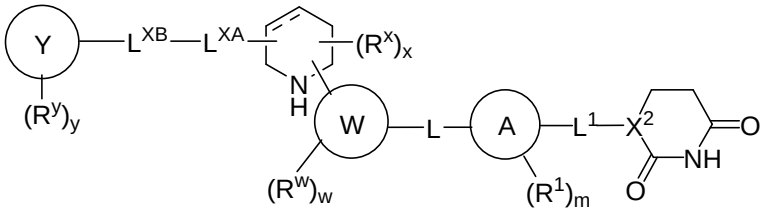
I-cc-1D



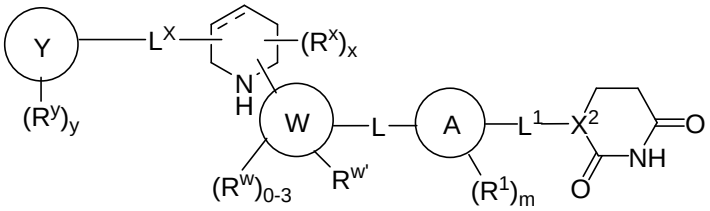
I-cc-2D



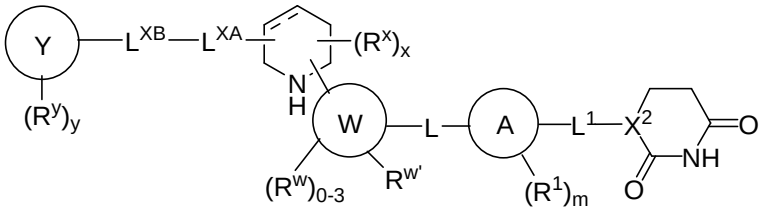
I-cc-3D



I-cc-1E



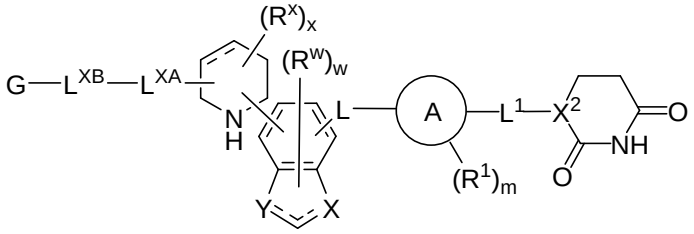
I-cc-2E



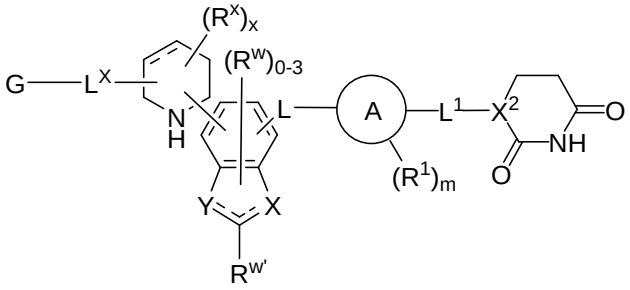
I-cc-3E

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

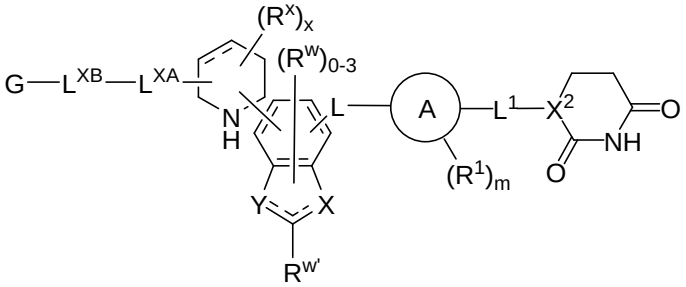
123. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 o 113-120, en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1F**, **I-cc-2F**, **I-cc-3F, I-cc-1G**, **I-cc-2G**, o **I-cc-3G**:



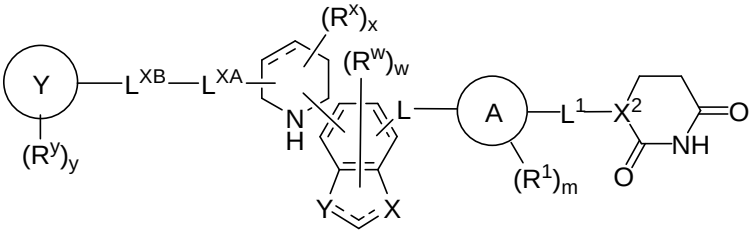
I-cc-1F



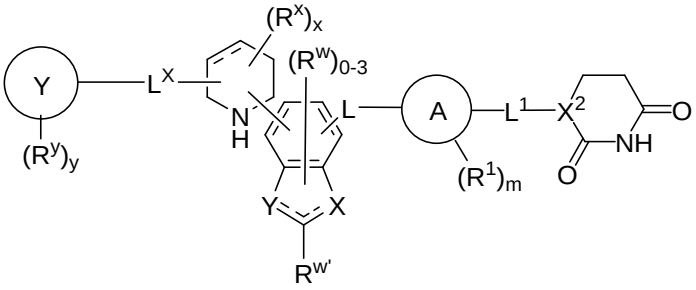
I-cc-2F



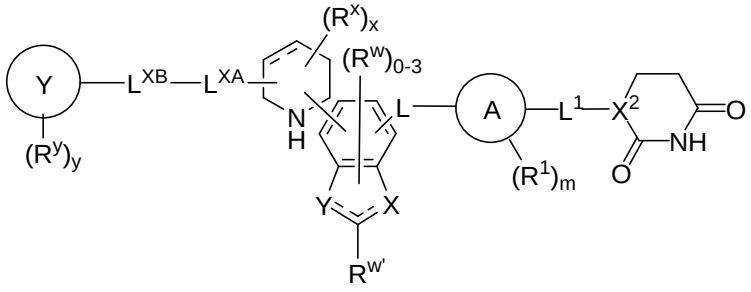
I-cc-3F



I-cc-1G



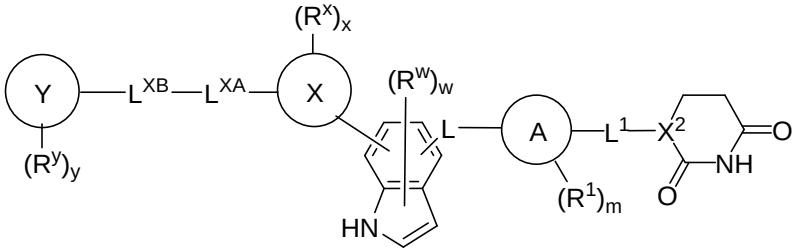
I-cc-2G



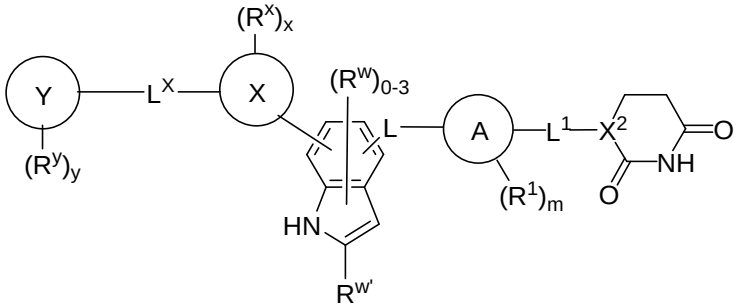
I-cc-3G

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

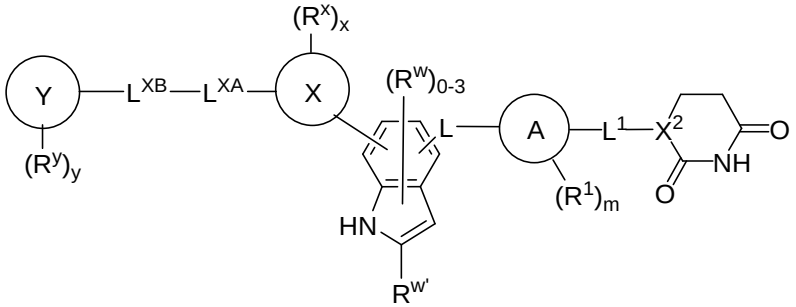
124. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-111 o 113-120, en el que el compuesto es de fórmula **I-cc-1H**, **I-cc-2H**, **I-cc-3H, I-cc-J I-cc-2J**, o **I-cc-3J**:



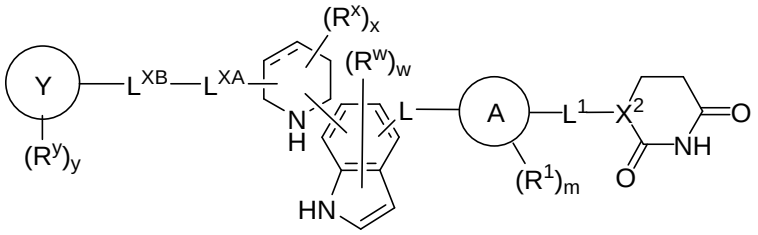
I-cc-1H



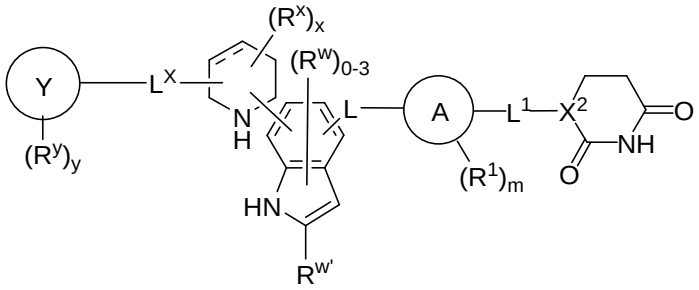
I-cc-2H



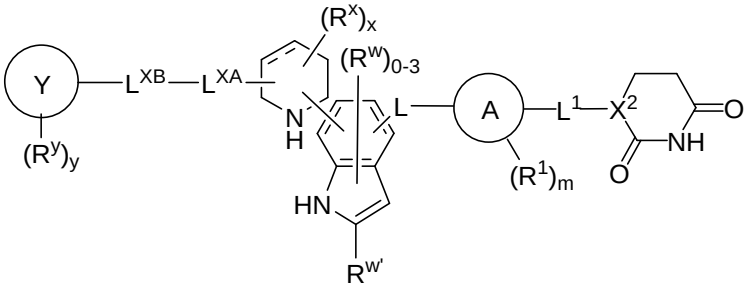
I-cc-3H



I-cc-1J



I-cc-2J



I-cc-3J

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

125. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-124, en el que, L es:

$$@\text{-}L^{1'}\text{-}L^{2}\text{-}L^{3}\text{-}L^{4}\text{-}$$

en el que:

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^1 están opcional e independientemente sustituidas con $-Cy^{L1}-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

-OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^2 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6}, bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 se sustituyen opcional e independientemente por -Cy^{L2}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^3 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 están opcionalmente e independientemente sustituidas con -Cy^{L3}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-;

L^4 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^4 se sustituyen opcional e independientemente con -Cy^{L4}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-; y

cada uno de -Cy^{L1}-, Cy^{L2}-, -Cy^{L3}-, y -Cy^{L4}- es independientemente -Cy-.

126. El compuesto de la realización 125, en el que L^1 es un enlace covalente.

127. El compuesto de la realización 125, en el que L^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente opcionalmente sustituida, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, en la que 1-2 unidades de metileno de L^1 se sustituyen opcional e independientemente por -Cy^{L1}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

128. El compuesto de la realización 125, en el que L^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

129. El compuesto de la realización 125, en el que L^1 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3}

bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

130. El compuesto de la realización 125, en el que L^1 es $-Cy^{L1}-$.

131. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125, 126 o 130, en el que $-Cy^{L1}-$ es un fenilenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

132. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125, 126, o 130-131, en el que $-Cy^{L1}-$ es un fenilenilo opcionalmente sustituido.

133. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125, 126 o 130-131, en el que $-Cy^{L1}-$ es un piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo opcionalmente sustituido.

134. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-133, en el que L^2 es un enlace covalente.

135. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-133, en el que L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^2 están sustituidas opcional e independientemente con $-Cy^{L2}-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

136. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-133, en el que L^2 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

137. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-133, en el que L^2 es una cadena

hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

138. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-133, en el que L^2 es $-Cy^{L2}-$.

139. El compuesto de la realización 138, en el que $-Cy^{L2}-$ es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

140. El compuesto de la realización 138 o 139, en el que $-Cy^{L2}-$ es un piperadinilenilo o piperazinilenilo opcionalmente sustituido.

141. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-140, en el que L^3 es un enlace covalente.

142. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 125-140, en el que L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 están opcionalmente e independientemente sustituidas con $-Cy^{L3}-$, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

143. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-140, en el que L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

144. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-140, en el que L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

145. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-140, en el que L^3 es $-Cy^{L3}-$.

146. El compuesto de la realización 145, en el que -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

147. El compuesto de la realización 145 o 146, en el que -Cy^{L3}- es un piperadinilenilo o piperazinilenilo opcionalmente sustituido.

148. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L^4 es un enlace covalente.

149. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^4 están opcionalmente e independientemente sustituidas con -Cy^{L4}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

150. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

151. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L^4 es una cadena hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

152. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L^4 es -Cy^{L4}-.

153. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-147, en el que L es $^{@}$-$L^{1'}$-L^2-L^3-.

154. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 125-141, en el que L es $^{@}$-$L^{1'}$-L^2-.

155. El compuesto de la realización 125, en el que L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-

en el que:

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-; y

L_3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

156. El compuesto de la realización 125, en el que L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-L^{3}-

en el que:

$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-;

L^{2} es -Cy^{L2}-; y

L^{3} es -Cy^{L3}-.

157. El compuesto de la realización 125, en el que L es:

$^{@}$-$L^{1'}$-L^{2}-

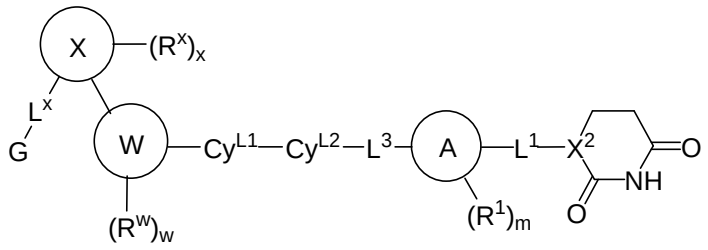
en el que:

@ representa el punto de acoplamiento al Anillo W;

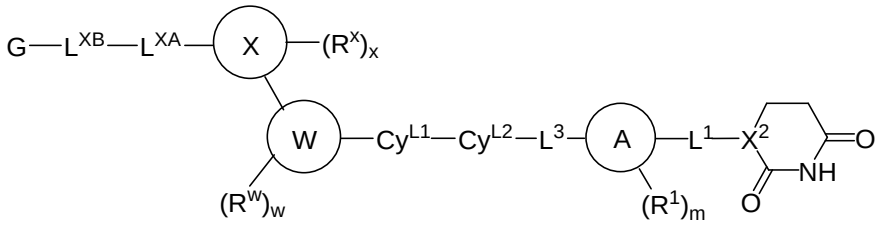
$L^{1'}$ es -Cy^{L1}-; y

L^{2} es -Cy^{L2}-.

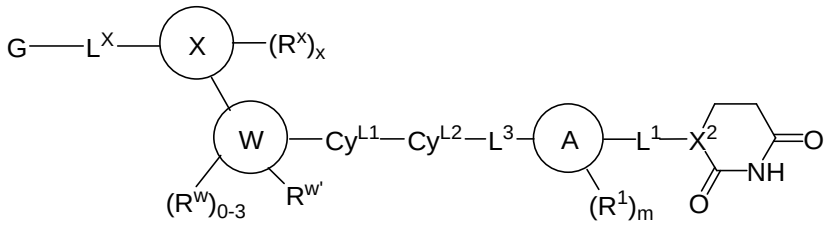
158. El compuesto de la realización 125, en el que el compuesto es de fórmula I-**dd**, **I-dd-1**, **I-dd-2**, **I-dd-3**, **I-dd-A**, **I-dd-2A**, **I-dd-2A**, o **I-dd-3A**:



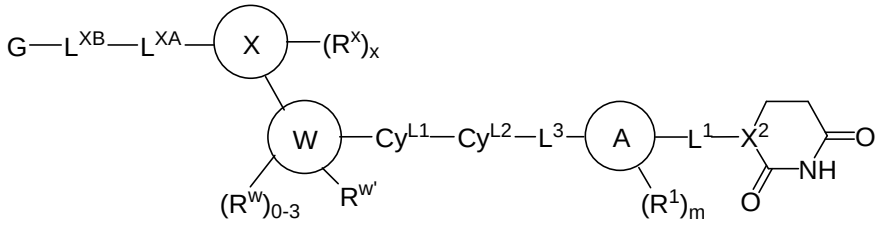
I-dd



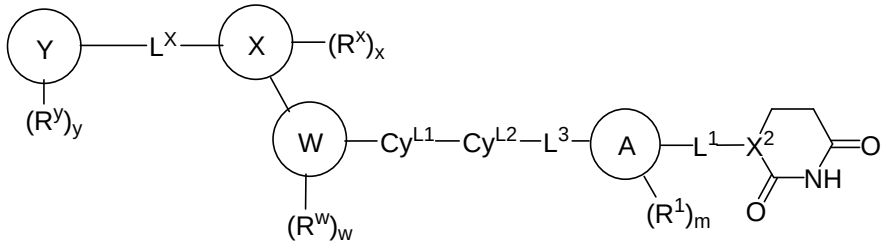
I-dd-1



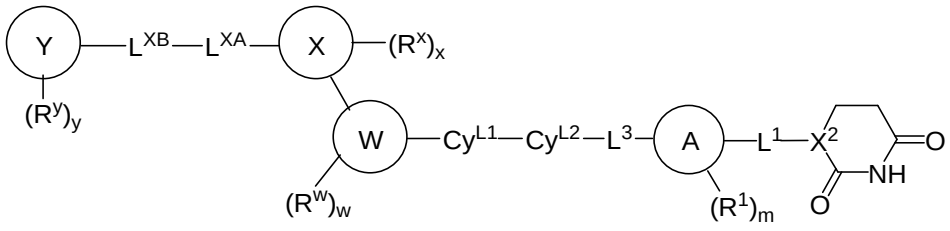
I-dd-2



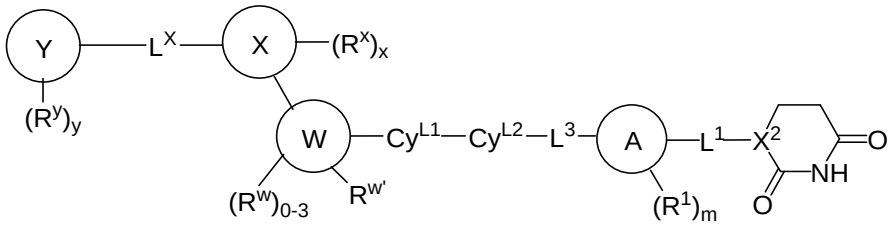
I-dd-3



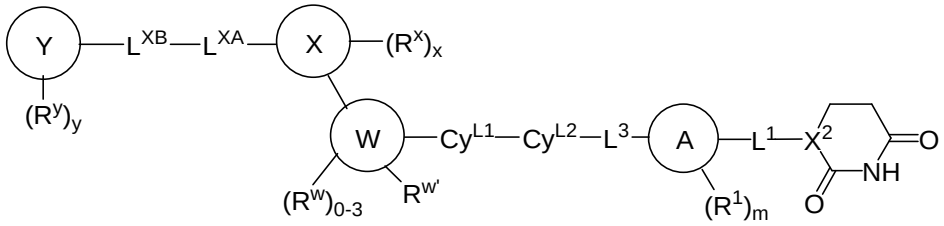
I-dd-A



I-dd-1A



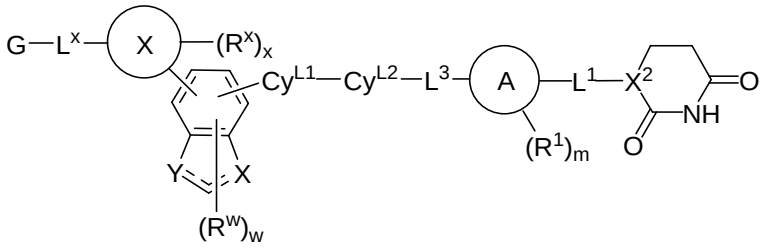
I-dd-2A



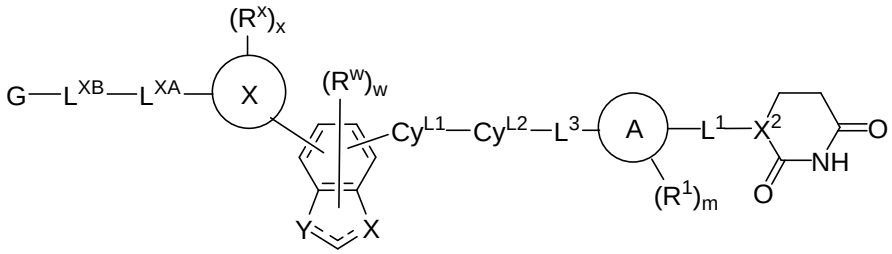
I-dd-3A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

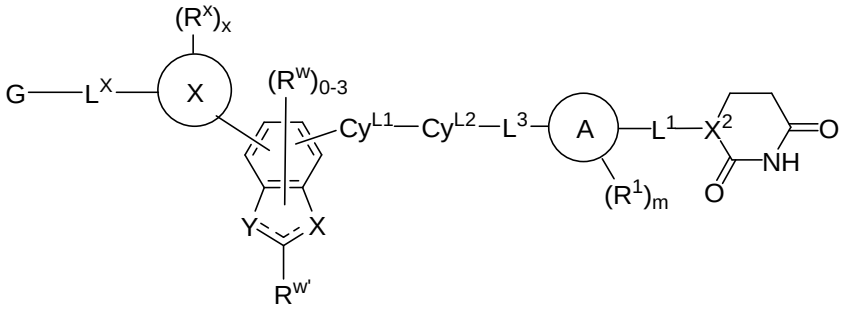
159. El compuesto de la realización 125, en el que el compuesto es de fórmula I-**dd-B**, **I-dd-1B**, **I-dd-2B**, **I-dd-3B**, **I-dd-C**, **I-dd-2C**, **I-dd-2C**, o **I-dd-3C**:



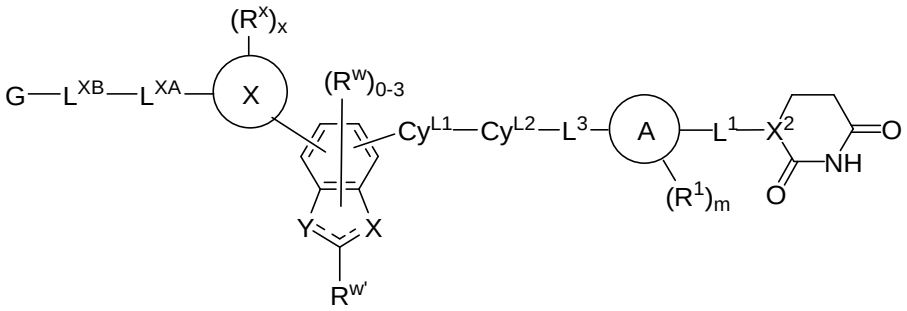
I-dd-B



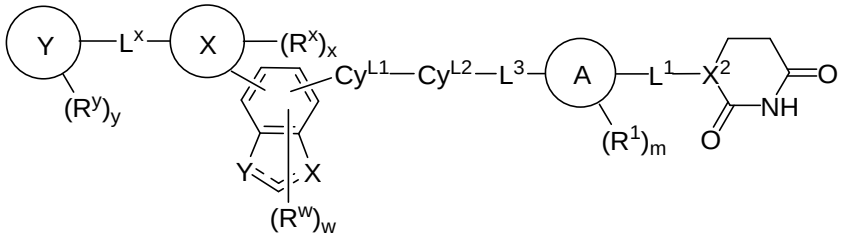
I-dd-1B



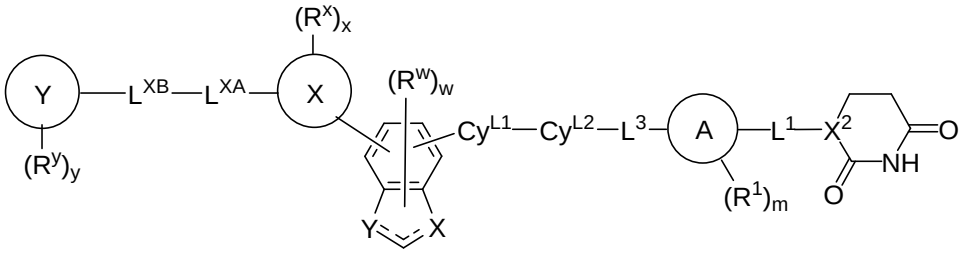
I-dd-2B



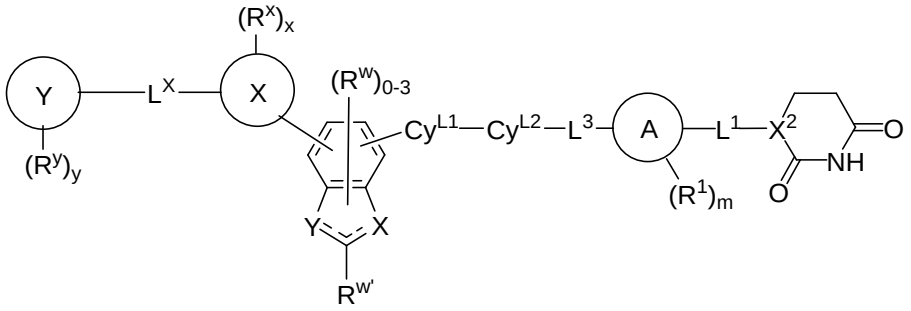
I-dd-3B



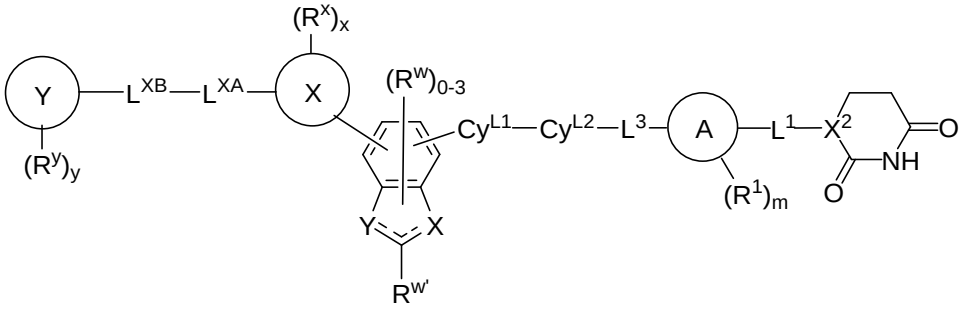
I-dd-C



I-dd-1C



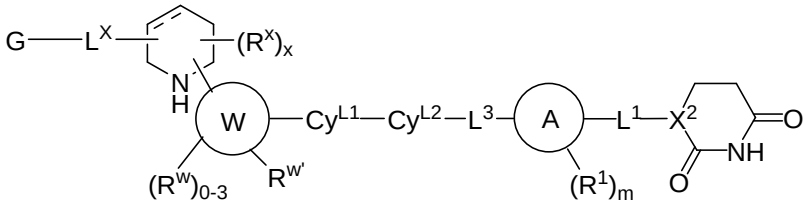
I-dd-2C



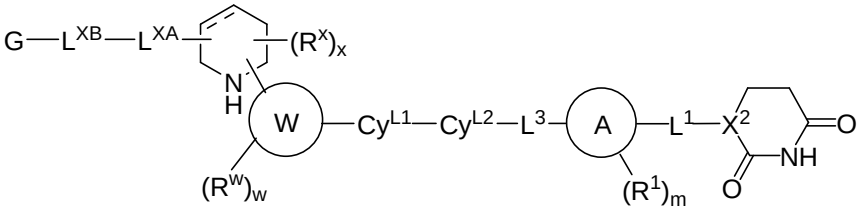
I-dd-3C

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

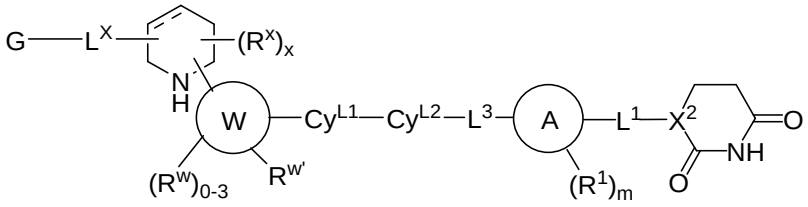
160. El compuesto de la realización 125, en el que el compuesto es de fórmula I-**dd-D**, **I-dd-1D**, **I-dd-2D**, **I-dd-3D**, **I-dd-E**, **I-dd-2E**, **I-dd-2E**, o **I-dd-3E**:



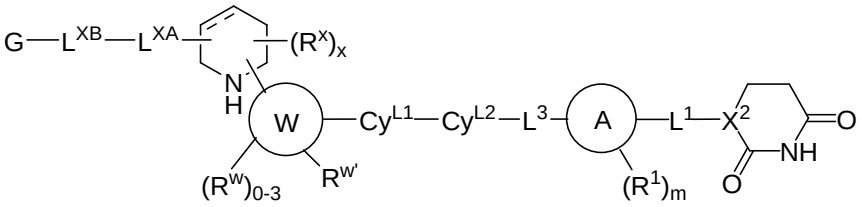
I-dd-D



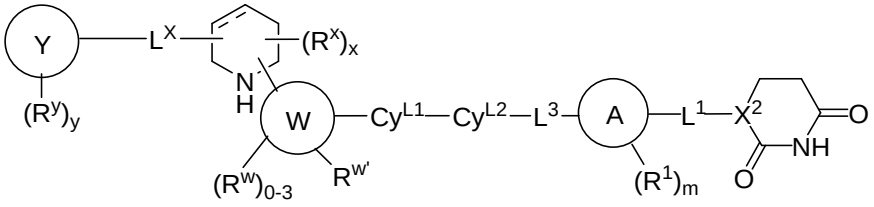
I-dd-1D



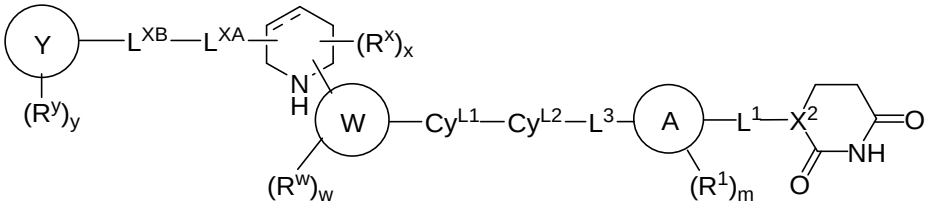
I-dd-2D



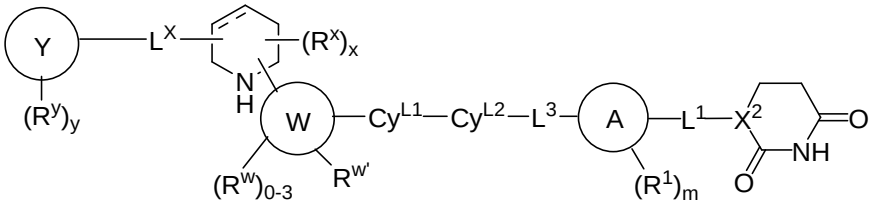
I-dd-3D



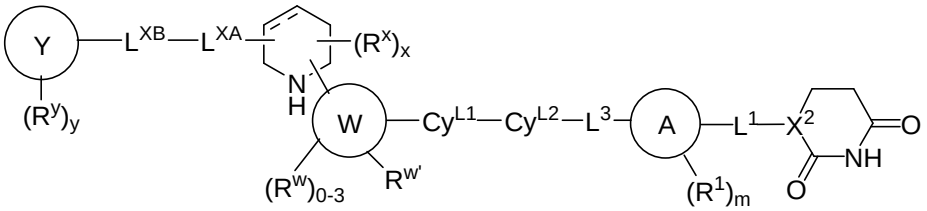
I-dd-E



I-dd-1E



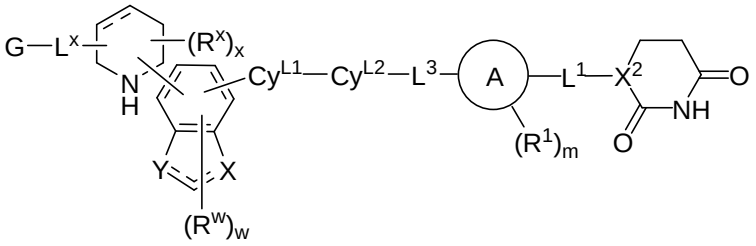
I-dd-2E



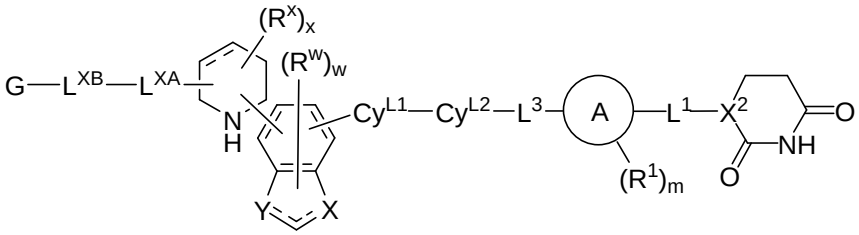
I-dd-3E

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

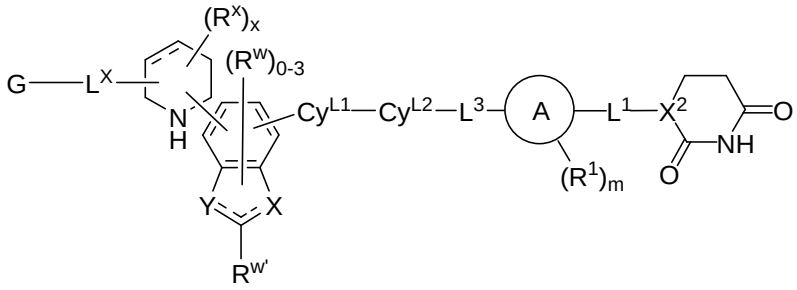
161. El compuesto de la realización 125, en el que el compuesto es de fórmula **I-dd-F**, **I-dd-1F**, **I-dd-2F**, **I-dd-3F**, **I-dd-G**, **I-dd-2G**, **I-dd-2G**, o **I-dd-3G**:



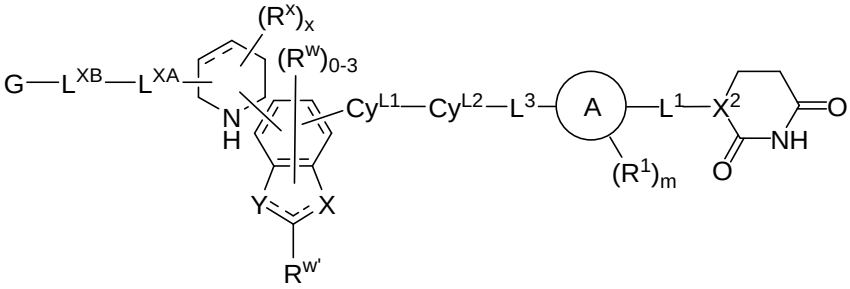
I-dd-F



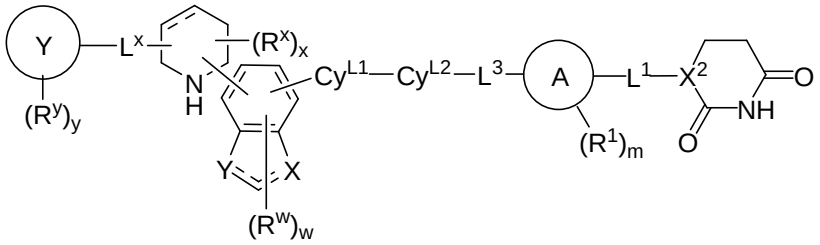
I-dd-1F



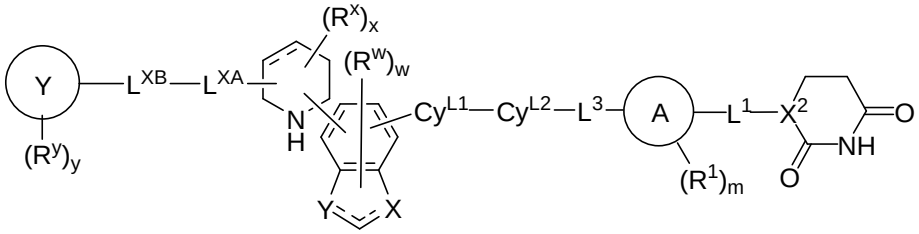
I-dd-2F



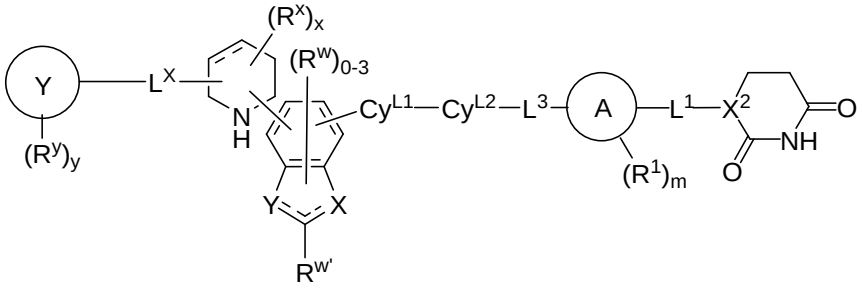
I-dd-3F



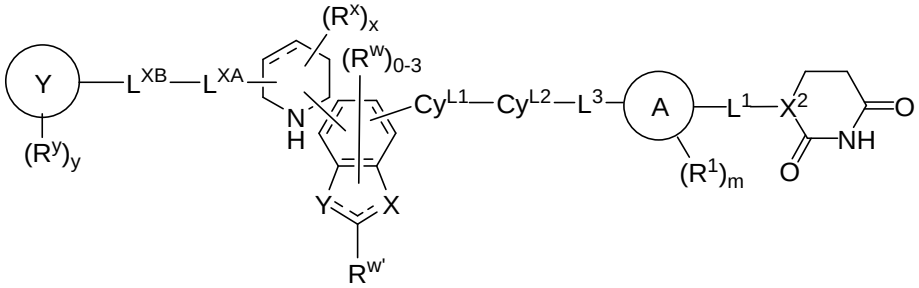
I-dd-G



I-dd-1G



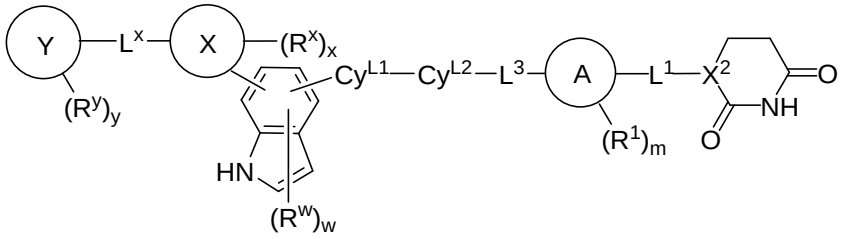
I-dd-2G



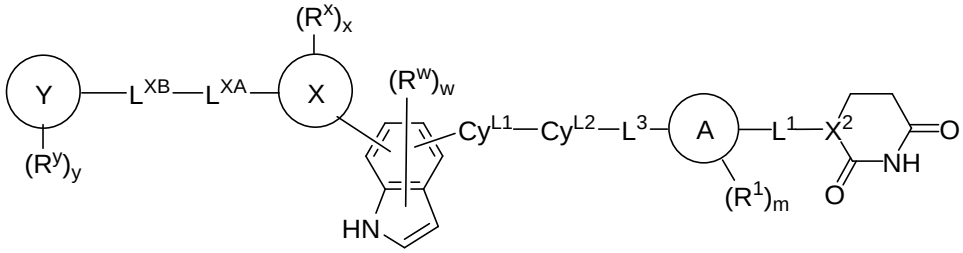
I-dd-3G

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

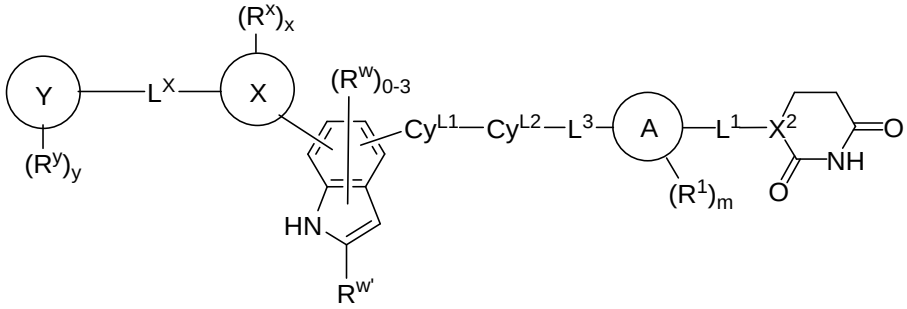
162. El compuesto de la realización125, en el que el compuesto es de fórmula **I-dd-H**, **I-dd-1H**, **I-dd-2H**, **I-dd-3H**, **I-dd-J**, **I-dd-2J**, **I-dd-2J**, o **I-dd-3J**:



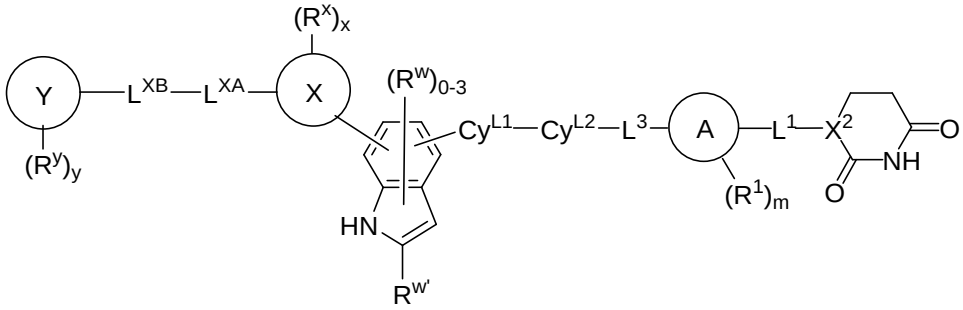
I-dd-H



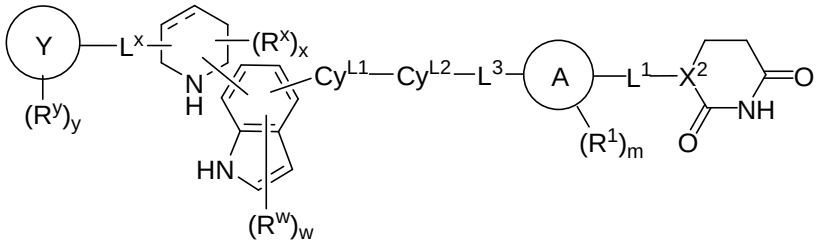
I-dd-1H



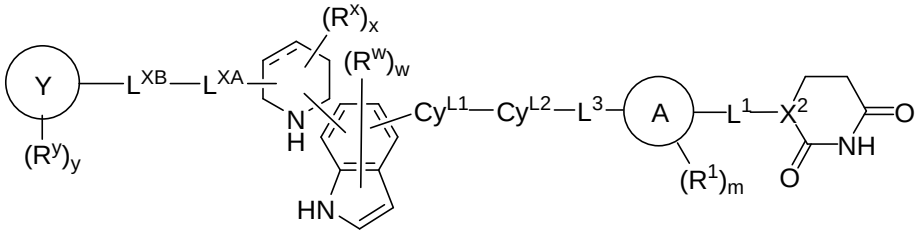
I-dd-2H



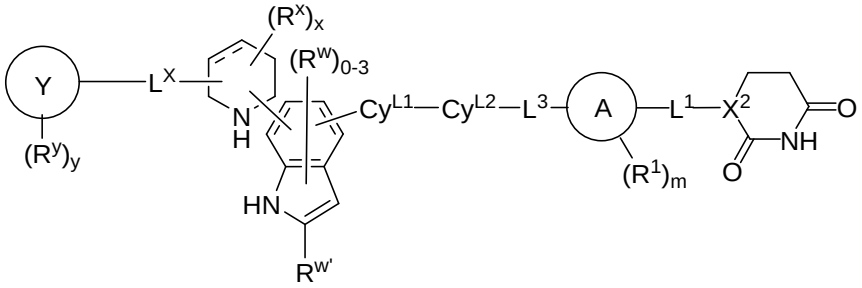
I-dd-3H



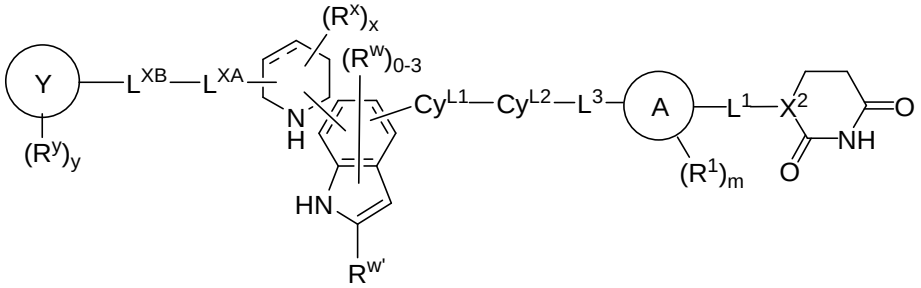
I-dd-J



I-dd-1J



I-dd-2J



I-dd-3J

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

163. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-162, en el que -Cy^{L1}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

164. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-163, en el que -Cy^{L1}- es un fenilenilo opcionalmente sustituido.

165. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 155-163, en el que -Cy^{L1}- es un piridinilenilo, piridazinilenilo, pirimidinilenilo, pirazinilenilo o triazinilenilo opcionalmente sustituido.

166. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-165, en el que -Cy^{L2}- es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

167. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-166, en el que -Cy^{L2}- es un piperadinilenilo o piperazinilenilo opcionalmente sustituido.

168. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-167, en el que L^3 es un enlace covalente.

169. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 155-167, en el que L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, en la que 1-2 unidades de metileno de L^3 están opcionalmente e independientemente sustituidas con -Cy^{L3}-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, o –NRC(O)O-.

170. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-167, en el que L^3 es una cadena hidrocarbonada C_{1-6} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

171. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-167, en el que L^3 es una cadena

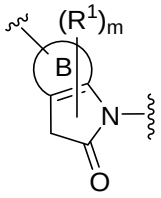
hidrocarbonada C_{1-3} bivalente, saturada o parcialmente insaturada, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida.

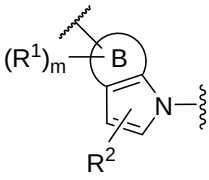
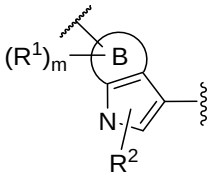
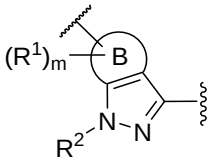
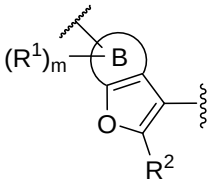
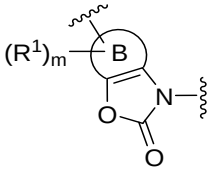
172. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 155-167, en el que L^3 es -Cy^{L3}-.

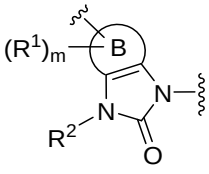
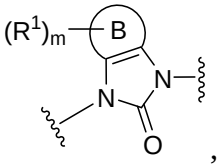
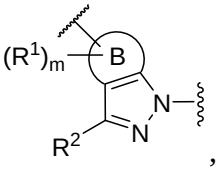
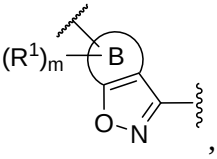
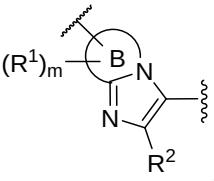
173. El compuesto de la realización 172, en el que -Cy^{L3}- es un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

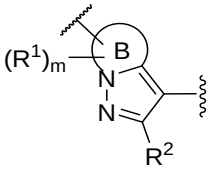
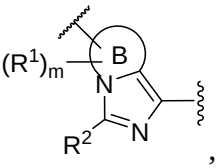
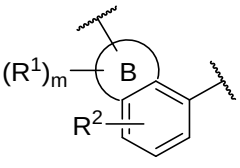
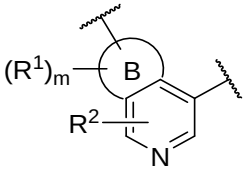
174. El compuesto de la realización 172 o 173, en el que -Cy^{L3}- es un piperadinilenilo o piperazinilenilo opcionalmente sustituido.

175. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-174, en el que:

El Anillo A es un anillo seleccionado entre fenilenilo, naftalenilo, piridinilenilo,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  ;

El anillo B es un anillo fusionado seleccionado de benzo, un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7

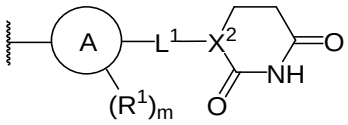
miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 es independientemente R^A, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-CR_2N(R)C(O)R$, $-CR_2N(R)C(O)NR_2$, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)P(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$; o:

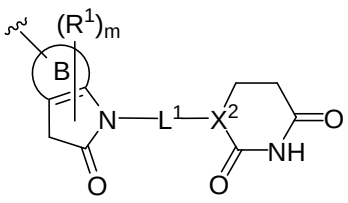
dos grupos R^1 del Anillo A se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, -O alquilo C_{1-6}, -O cicloalquilo C_{3-6}, o -O haloalquilo C_{1-6}; o:

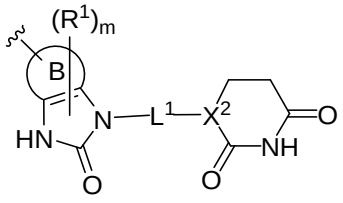
un R^2 y un R^1 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; benzo; o un heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

176. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-175, en el que la estructura 

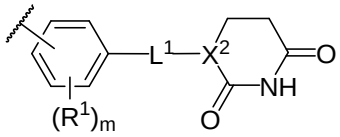
es de cualquiera de las fórmulas **I-aa-10'**, **I-aa-11'**, **I-aa-12'**, **I-aa-13'**, o **I-aa-14'**:



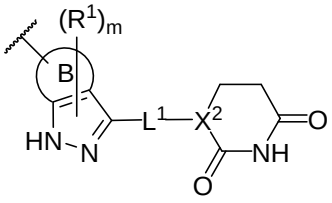
I-aa-10'



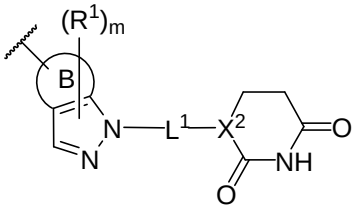
I-aa-11’



I-aa-12'

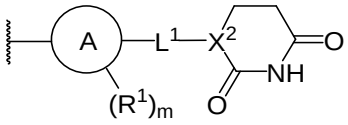


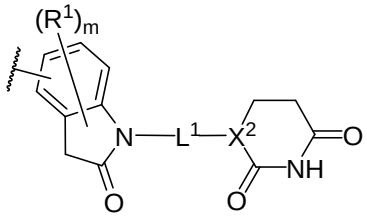
I-aa-13'



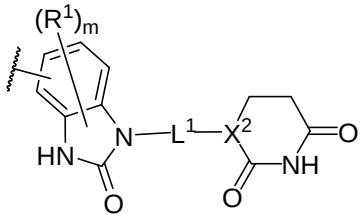
I-aa-14'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

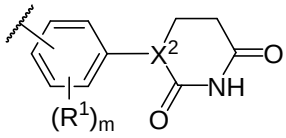
177. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-176, en el que la estructura  es de cualquiera de las fórmulas **I-aa-10a'**, **I-aa-11a'**, **I-aa-12a'**, **I-aa-12b'**, **I-aa-13a'**, o **I-aa-14a'**:



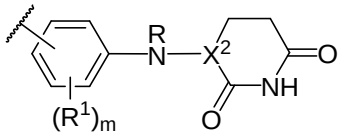
I-aa-10a'



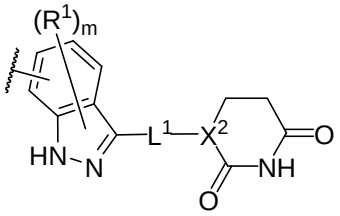
I-aa-11a’



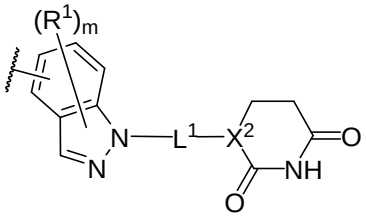
I-aa-12a’



I-aa-12b'

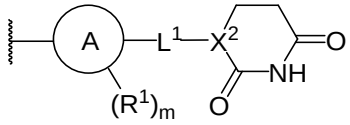


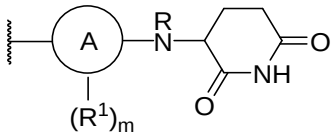
I-aa-13a'



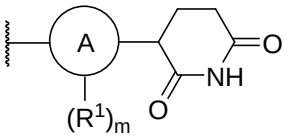
I-aa-14a'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

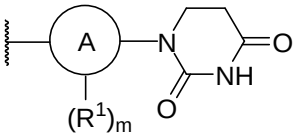
178. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 101-177, en el que la estructura  es de cualquiera de las fórmulas **I-aa-2'**, **I-aa-3'**, o **I-aa-4'**:



I-aa-2'



I-aa-3'



I-aa-4'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

179. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-178 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

180. Un método para degradar STAT6 en un paciente o muestra biológica que comprende administrar a dicho paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de

una cualquiera de las realizaciones 1-178, o una composición farmacéutica del mismo.

181. Un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1-178, o una composición farmacéutica del mismo.

182. El método de la realización 181, en el que el trastorno, enfermedad o afección mediada por STAT6 es cáncer, un trastorno neurodegenerativo, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, un trastorno metabólico, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo o de crecimiento excesivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada a la muerte celular, la agregación plaquetaria inducida por trombina, una enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que impliquen la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno del SNC.