

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 851**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2016** **PCT/EP2016/058284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016** **WO16166250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2016** **E 16716247 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3286177**

54 Título: **Derivados de quinolina como inhibidores de RTK de TAM**

30 Prioridad:

14.04.2015 US 201562147262 P
15.04.2015 US 201562147925 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.02.2021

73 Titular/es:

QURIENT CO. LTD. (50.0%)
C-801 242 Pangyo-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, KR y
LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

NAM, KIYEAN;
KIM, JAESEUNG;
AHN, SEOHYUN;
JEON, YEEJIN;
LEE, DOOHYUNG;
PARK, DONGSIK;
YANG, YEONG-IN;
LEE, SAEYEON;
KIM, JEONGJUN;
AHN, JIYE;
KIM, HANA;
JUNG, CHUN-WON y
SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 807 851 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina como inhibidores de RTK de TAM

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de la familia TAM (Axl, Mer y Tyro3) y/o receptores tirosina quinasas Met (RTK). Estos compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con, acompañados por, causados o inducidos por un receptor de la familia TAM, en particular una hiperfunción del mismo. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer, particularmente cáncer inmunosupresor, cáncer refractario y metástasis de cáncer.

Los compuestos también son adecuados para el tratamiento de enfermedades infecciosas, particularmente aquellas causadas por infección viral. (Incluyendo la enfermedad del virus del VIH, la enfermedad del virus del Ébola y la WMN). Se sabe que la activación de la proteína TAM reduce la señalización inmune innata en la señal de IFN de las células dendríticas (Rothlin et al., 2007). Los compuestos condujeron a una marcada reducción en la infectividad del virus para lentivirus y WMN derivados del VIH-1 (Bhattacharyya et al., 2013).

Los receptores tirosina quinasas (RTK) son receptores de la superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular para controlar el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células. Se ha encontrado que la expresión desregulada de proteínas quinasas por delección génica, mutación o amplificación es importante para la iniciación y progresión del tumor, que implica la proliferación de células cancerosas, supervivencia, movilidad e invasividad, así como la angiogénesis tumoral y la resistencia a la quimioterapia. Debido a la comprensión avanzada de su papel crítico, las proteínas quinasas son objetivos importantes para novedosas terapias, especialmente para el cáncer (Hananhan et al., 2000; Blume-Jensen et al., 2001).

Los RTK de la familia TAM regulan un amplio intervalo de respuestas celulares, incluida la supervivencia celular, la proliferación, la migración y la adhesión (Hafizi et al., 2006). Se ha demostrado que la señalización del receptor TAM regula la homeostasis del músculo liso vascular, la función plaquetaria, la estabilización del trombo (Angelillo-Scherrer et al., 2001) y la eritropoyesis (Angelillo-Scherrer et al., 2008). Adicionalmente, los receptores TAM están implicados en el control de la supervivencia de las células de oligodendrocitos y la regulación de la función de los osteoclastos. Los receptores TAM desempeñan papeles fundamentales en la inmunidad innata (Lemke et al., 2008) y en la inflamación (Sharif et al., 2006; Rothlin et al., 2007). La familia TAM promueve la fagocitosis de las células apoptóticas y estimula la diferenciación de las células asesinas naturales (Park et al., 2009; Caraux et al., 2006). La activación de Axl está enlazada a varias rutas de transducción de señales, incluidas Akt, MAP quinasas, NF-kappa B, rutas de transducción de señales STAT y otras (Hafizi et al., 2006).

Axl es miembro del receptor tirosina quinasas TAM (Tyro-Axl-Mer). Esta familia se caracteriza por un dominio extracelular, que consiste en dos dominios de tipo inmunoglobulina seguidos de dos dominios de tipo fibronectina tipo 3. La activación de la subfamilia Axl RTK se produce por su ligando cognado de proteína, el crecimiento específico de detención 6 (Gas6). La afinidad de Gas6 es más alta para Axl, seguido de Tyro3, y finalmente Mer, y por lo tanto activa las tres proteínas en diversos grados. Gas6 es miembro de la familia dependiente de la vitamina K y muestra una identidad de secuencia del 43 % y la misma organización de dominio que la proteína S, una proteína sérica (Hafizi et al., 2006).

La alta expresión de Axl se observa en muchos tumores humanos (Shieh et al., 2005; Sun et al., 2004; Green et al., 2006; Ito et al., 1999) y se asocia con el estadio tumoral y la progresión en pacientes con cáncer (Gjerdrum et al., 2010; Sawabu et al., 2007; Green et al., 2006; Shieh et al., 2005). La actividad quinasa de Axl es necesaria para la resistencia a erlotinib en modelos tumorales de NSCLC mutantes en EGFR. La inhibición genética o farmacológica de Axl restableció la sensibilidad al erlotinib en estos modelos tumorales (Zhang et al., 2012). En consecuencia, la inhibición de Axl podría prevenir o superar la resistencia adquirida a EGFR TKI en pacientes con cáncer de pulmón mutante en EGFR.

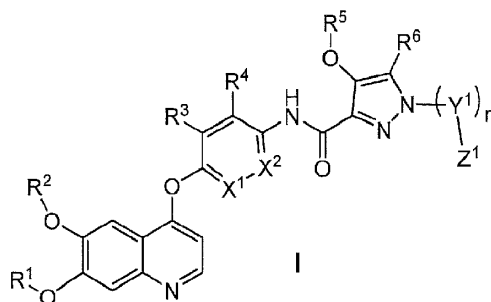
Met es un receptor tirosina quinasa, como Axl, que se ha asociado con la progresión tumoral en una amplia variedad de malignidades humanas, incluidas aquellas relacionadas con la proliferación, motilidad, migración e invasión. La inhibición de la actividad Axl y Met puede superar la terapia de resistencia en el carcinoma metastásico de células renales (Zhou et al., 2015; Burbridge et al., 2013).

El documento EP 2 423 208 A1 divulga 1-nitrógeno-heterocíclico-2-carboxamidas de fórmula general (I) como que tiene una actividad inhibidora del receptor tirosina quinasa Axl.

Paolino et al. (Nature, 2014, Vol. 507, pp. 508-526) divulga que los receptores TAM pueden ser un objetivo útil en la terapia contra el cáncer.

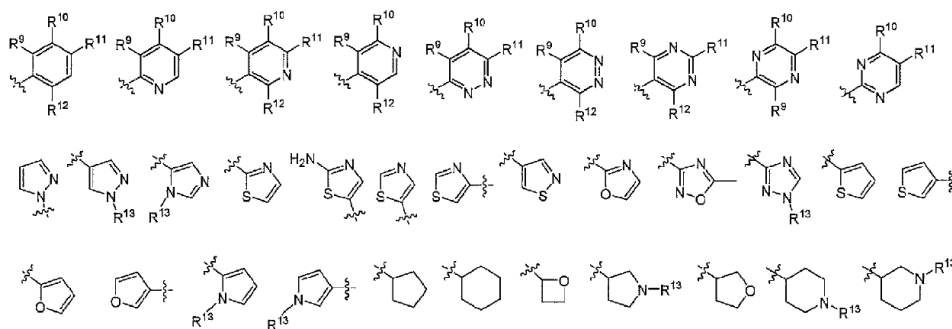
Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que pueden usarse como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular como el cáncer, así como composiciones que comprenden al menos uno de esos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como ingredientes farmacéuticamente activos.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la familia TAM y la actividad inhibidora del receptor tirosina quinasa Met y que tiene la fórmula general I:



en la que

- 5 X¹ es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH y N;
- X² es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH y N;
- Y¹ es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH₂, CH(CH₃)CH₂, C(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂ y CH₂CH₂;
- n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;
- 10 R¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃;
- R² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;
- 15 R³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl o F, alquilo C₁-C₃, el cual está opcionalmente sustituido, y NHCH(CH₃)CH₃;
- R⁴ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl o F, NHCH(CH₃)₂, -CH₂OH, alquilo C₁-C₃, el cual está opcionalmente sustituido, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, y -CF₃;
- 20 R⁵ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆, con heterociclilo o con O-(alquilo C₁-C₆); haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;
- R⁶ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃;
- Z¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, C(O)R⁷, C(O)NHR⁷, C(O)OR⁷, CN, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, N(R⁷)₂, OR⁸, OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y cualquier estructura del siguiente grupo **A**, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;
- 25



grupo **A**

R⁷ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁸ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 R⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; alqueno C₁-C₆, heterociclilo, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, ariloxi, en particular fenoxi, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo
10 m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

R¹⁰ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, por ejemplo F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)R¹, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂NR⁷R¹³, CH₂OH, C(O)NR⁷R¹³, NO₂, y CN, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

15 R¹¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m arilo, -(CH₂)_m heteroarilo, -NH(alquilo C₁-C₆), y OR⁸, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada
20 presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

25 R¹³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

30 entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁵ no es metilo, metilciclopropilo, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino o iso-propilo;

35 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁹ no es metilo o Cl;

40 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

45 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

50 entonces R¹¹ no es F,

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

5 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno R^{11} es F y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^5 no es iso-propilo o metilciclopropilo;

10 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es metilo, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

15 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es F y R^{12} es hidrógeno,

20 entonces R^5 no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es metilo, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

25 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es F y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^9 no es N,N-dimetiletan-amino;

30 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

35 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es F, y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^9 no es metilo, Cl, benciloxi o hidroxilo;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es metilo, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

40 entonces R^{11} no es metoxi;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{10} no es NO_2 ;

45 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es metilo, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es metoxi;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

5 entonces R^{10} no es NO_2 ;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es metilo, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es F y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^4 no es metoxi o metilo;

10 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es metoxi y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

15 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es metoxi y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F;

20 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es N, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^1 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo A, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es NO_2 o NH_2 ;

en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno, entonces Z^1 no es 3-piridina como se representa en el grupo A;

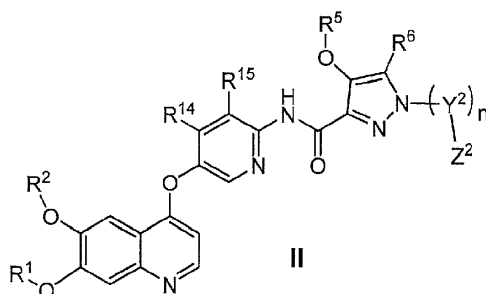
25 en la que, si n es 0, X^1 es CH, X^2 es CH, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno y Z^1 es pirazol como se representa en el grupo A,

entonces R^{13} no es metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, uno de X_1 y X_2 es N y el otro no, preferentemente X_2 es N y X_1 es CH.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general II:



en la que

Y^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH_2 y CH_2CH_2 ;

n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

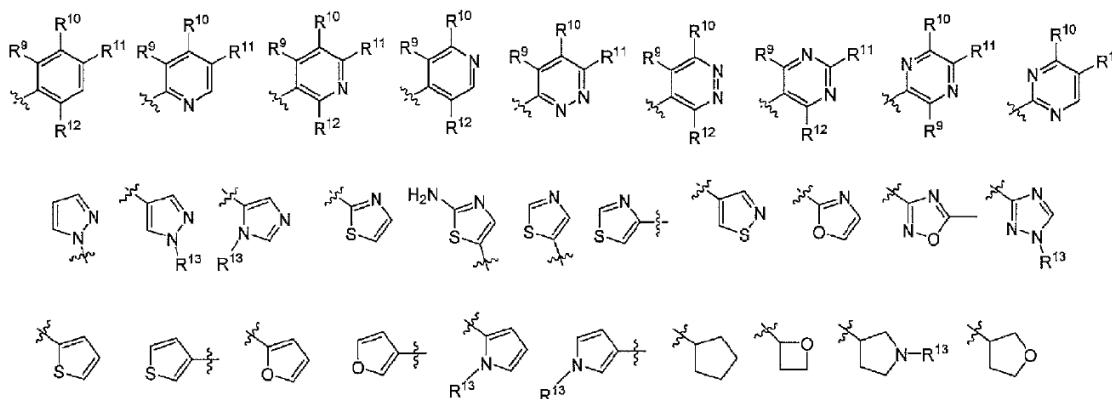
35 R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y haloalquilo C_1 - C_3 ;

R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y haloalquilo C_1 - C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁵ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆, con heterociclilo o con O-(alquilo C₁-C₆); haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1 -amino;

R⁶ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃;

5 Z^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_6 , $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, CN , $C(O)R^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 y cualquier estructura del siguiente grupo **B**, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo **B**

10 R⁷ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁸ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

15 R⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; alquienilo C₁-C₆, heterociclilo, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, ariloxi, en particular fenoxi, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo
20 m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

R¹⁰ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, por ejemplo F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)R⁷, CH₂NR⁷R¹³, CH₂OH, C(O)NR⁷R¹³, NO₂ y CN, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

25 R¹¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m arilo, -(CH₂)_m heteroarilo, -NH(alquilo C₁-C₆), y OR⁸, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

30 R¹² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

35 R¹³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R¹⁴ y R¹⁵ son, en cada presencia, independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F, Cl, y metilo, el cual está opcionalmente sustituido;

en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^2 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo B, R^9 es hidrógeno, R^{11} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{10} no es NO_2 ;

5 en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^2 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo B, R^9 es hidrógeno, R^{10} es metoxi y R^{12} es hidrógeno,

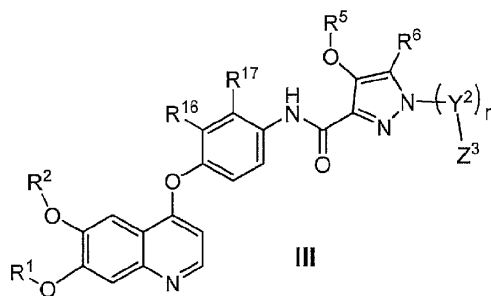
entonces R^{11} no es F;

10 en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^2 es fenilo con sustituyentes R^9 - R^{12} como se representa en el grupo B, R^9 es hidrógeno, R^{10} es hidrógeno y R^{12} es hidrógeno,

entonces R^{11} no es NO_2 o NH_2 ;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general III:



15 en la que

Y^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH_2 y CH_2CH_2 ;

n es, independientemente, en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

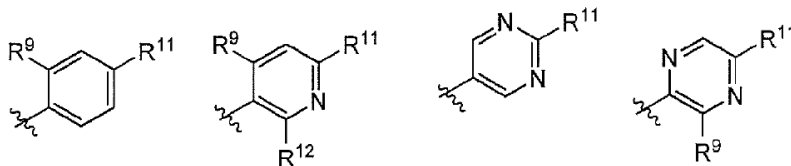
20 R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y haloalquilo C_1 - C_3 ,

R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y haloalquilo C_1 - C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

25 R^5 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 , alquilo C_1 - C_6 sustituido con cicloalquilo C_1 - C_6 , con heterociclilo o con O-(alquilo C_1 - C_6); haloalquilo C_1 - C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

R^6 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 ;

Z^3 es, en cada presencia, seleccionado independientemente de cualquiera de las estructuras como se representa en el siguiente grupo C, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo C

30 R^7 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁸ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; alqueno C₁-C₆, heterociclilo, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, ariloxi, en particular fenoxi, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

R¹¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m arilo, -(CH₂)_m heteroarilo, -NH(alquilo C₁-C₆), y OR⁸, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R¹⁶ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F, Cl, y metilo;

R¹⁷ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F, Cl, NHCH(CH₃)₂, CF₃, -CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, y metilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno, y R¹¹ es F,

entonces R⁵ no es metilo, metilciclopropilo, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino o i-propilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R¹¹ es F,

entonces R⁹ no es metilo o Cl;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno y R¹¹ es F,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno, y R¹¹ es F, entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

5 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo, entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

10 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno, y R¹¹ es F, entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

15 entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R¹¹ es F,

entonces R⁹ no es N,N-dimetiletan-amino;

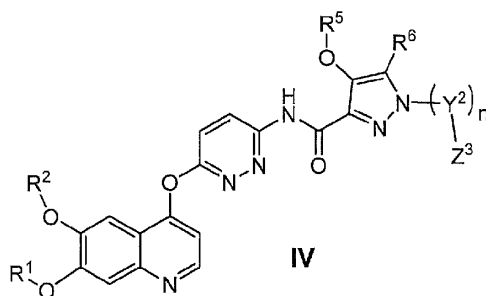
20 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo, entonces R¹¹ no es metoxi;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es metilo, y R¹¹ es F, entonces R¹⁷ no es metoxi o metilo;

25 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, entonces Z³ no es 3-piridina como se representa en el grupo C;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general IV:



30 en la que

Y² es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH₂ y CH₂CH₂;

n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

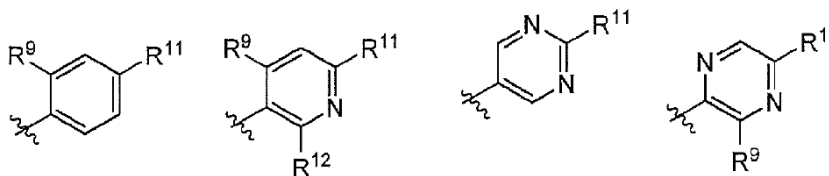
R¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃,;

35 R² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁵ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆, con heterociclilo o con O-(alquilo C₁-C₆); haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

R⁶ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃;

Z³ es, en cada presencia, seleccionado independientemente de cualquiera de las estructuras como se representa en el siguiente grupo C, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo C

5 R⁷ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁸ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

10 R⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; alqueno C₁-C₆, heterociclilo, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, arilo, en particular fenoxi, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

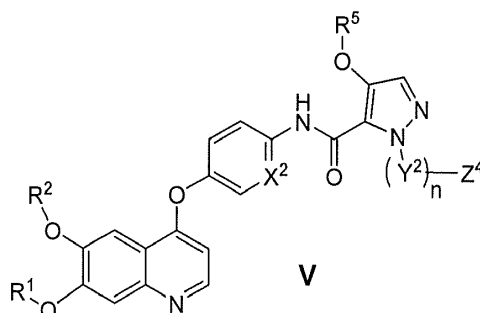
20 R¹¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m arilo, -(CH₂)_m heteroarilo, -NH(alquilo C₁-C₆), y OR⁸, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

25 R¹² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a un compuesto que tiene actividad inhibidora del receptor tirosina quinasa de la familia TAM y Met y que tiene la fórmula general V



en la que

X² es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CF y N;

Y^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH_2 y CH_2CH_2 ;

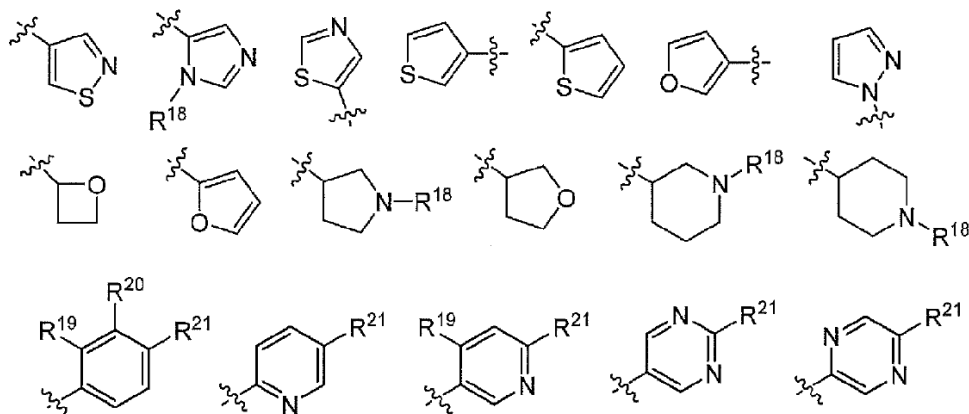
n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 ;

5 R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R^5 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 , con heterociclilo o con O-(alquilo C_1-C_6); haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

10 Z^4 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo, etilo, -N(alquilo C_1-C_6)₂, en particular $N(CH_3)_2$, alcoxi, en particular C_1-C_3 alcoxi haloalcoxi, por ejemplo OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 y cualquier estructura del siguiente grupo **D**, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo D

15 R^{18} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo y etilo;

R^{19} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo, y haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 ;

20 R^{20} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo y $CH_2N(CH_3)_2$;

R^{21} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl o F, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $NR^{18}R^{19}$, en particular NH_2 , y CN ;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 En una realización, el compuesto de acuerdo con la presente invención es un compuesto seleccionado de los compuestos 1-280, como se enumera más adelante en cualquiera de las tablas 1-4, particularmente en la tabla 4.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención para su uso como agente farmacéuticamente activo.

30 En un aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son para su uso como inhibidor de un receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o un receptor tirosina quinasa Met.

En un aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención son para uso en el tratamiento de un trastorno asociado con, acompañado por, causado por y/o inducido por el receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o el receptor tirosina quinasa Met, preferentemente una hiperfunción de dicho receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o dicho receptor tirosina quinasa Met.

De acuerdo con la invención, el trastorno inducido por el receptor tirosina quinasa de la familia TAM se selecciona de trastornos hiperproliferativos y enfermedades infecciosas.

En una realización, los trastornos hiperproliferativos se seleccionan del grupo que comprende cáncer, en particular cáncer inmunosupresor y metástasis tumorales primarias.

5 En una realización, los trastornos hiperproliferativos son cánceres refractarios seleccionados.

En una realización, el trastorno hiperproliferativo se selecciona de adenocarcinoma, melanoma corioideo, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer pancreático, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt., cáncer de corpus, síndrome CUP, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma endometrial, endimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, 10 cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, cérvix, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores de oído, tumores de nariz y tumores de garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de uretra, cáncer de piel, cáncer de piel testicular, tumores cerebrales, metástasis cerebrales, cáncer de testículo, tumor de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de hueso, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis hepáticas, leucemia, tumor de párpado, cáncer de pulmón, cáncer de nodos linfáticos, linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos del tracto gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer nasal, neurinoma, 20 neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas no Hodgkin, carcinoma oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásicos, osteosarcomas, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espinaliomas, linfoma de células T, timoma, carcinoma de trompas, tumores oculares, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

En una realización, dicho uso está en combinación con otro agente anticancerígeno, preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento, más preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), por ejemplo, erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib y pazopanib. 30

En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, junto con al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además otro agente anticancerígeno, preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento, más preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), por ejemplo erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib y pazopanib. 35

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto como se define anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con, acompañada por, causada por y/o inducida por los RTK de la familia TAM. También se divulga un procedimiento de tratamiento de una enfermedad asociada con, acompañada por, causada por y/o inducida por los RTK de la familia TAM, comprendiendo dicho procedimiento la administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención a un paciente que lo necesite. En una realización, la enfermedad asociada con, acompañada por, causada por y/o inducida por los RTK de la familia TAM es una enfermedad seleccionada de trastornos hiperproliferativos y enfermedades infecciosas. 40 45

Los compuestos de la presente invención son inhibidores eficientes de los RTK de la familia TAM y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con, acompañados por, causados por y/o inducidos por los RTK de la familia TAM, en particular su hiperfunción, y teniendo por lo tanto un efecto en una o varias de la supervivencia celular, proliferación, autofagia, homeostasis del músculo liso vascular, migración, adhesión, angiogénesis, agregación plaquetaria, estabilización del trombo, eritropoyesis, supervivencia de las células oligodendroclásticas, función osteoclástica, inmunidad innata, inflamación, fagocitosis de células apoptóticas y/o diferenciación de células asesinas naturales. 50

Los compuestos de la invención son capaces de inhibir la proliferación celular y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos hiperproliferativos inducidos por el receptor tirosina quinasa de TAM, particularmente seleccionados del grupo que comprende cáncer, especialmente cáncer inmunosupresor y cáncer refractario, y metástasis tumorales primarias. En una realización preferida de la invención, los trastornos inducidos por el receptor tirosina quinasa de TAM están asociados con la sobreexpresión y/o hiperactividad del receptor tirosina quinasa del receptor TAM por ejemplo un mayor grado de autofosforilación en comparación con el tejido normal. Los 55

trastornos pueden seleccionarse de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma y neuroblastoma. En una realización especialmente preferida, los trastornos se seleccionan de cáncer de mama, glioblastoma, cáncer renal, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y melanoma.

Ejemplos de trastornos asociados con, acompañados por, causados por y/o inducidos por hiperfunción TAM son leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el sida, linfoma relacionado con el sida, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoideo atípico, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, astrocitomas, craneofaringioma, ependimomablastoma, ependimoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineoblastoma, tumores del cerebro y la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, cáncer gastrointestinal, linfoma del sistema nervioso central (CNS), cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, esteseoneuroblastoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de conducto biliar extrahepático, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (gist), tumor de células del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, tumor de células germinales de ovario, tumor trofoblástico gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de células renales, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de Burkitt (linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma metastático, mesotelioma cáncer de cuello escamoso con cáncer oculto primario, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, leucemia mieloide, mieloma (múltiple), trastornos mieloproliferativos, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor ovárico de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), cáncer de células de transición, cáncer del tracto respiratorio, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma uterino, cáncer de piel no melanoma, cáncer de piel tipo melanoma, carcinoma de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cáncer gestacional, cáncer de uréter y pelvis renal, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer uterino, cáncer endometrial, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores eficientes de RTKs de la familia TAM y/o Met. Los compuestos de la invención son adecuados para el uso como un agente farmacéuticamente activo. Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con, acompañados por, causados por y/o inducidos por RTK de la familia TAM, en particular una hiperfunción de los mismos. Los compuestos de la invención son, por lo tanto, adecuados para el tratamiento de trastornos inducidos por el receptor tirosina quinasa de TAM.

Los compuestos de la invención también son útiles en la fabricación de un medicamento o de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con, acompañados por, causados por y/o inducidos por receptores tirosina quinasa de la familia TAM, en particular una hiperfunción de los mismos. Los compuestos de la invención se usan adicionalmente en la fabricación de un medicamento o de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de trastornos inducidos por el receptor tirosina de TAM.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento pretende indicar que un átomo de hidrógeno donde está presente y unido a un átomo miembro dentro de un grupo, o varios de tales átomos de hidrógeno, puede reemplazarse por un grupo adecuado, tal como halógeno que incluye flúor, cloro, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-

C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, metilhidroxilo, hidroxilo, COOMe, C(O)H, COOH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo OMe o OCF₃;

En una realización, la presente invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

- 5 La presente invención también se refiere a combinaciones de compuestos de acuerdo con la presente invención, así como a combinaciones de un compuesto de acuerdo con la presente invención junto con otro agente anticancerígeno. Como se mostrará más adelante, la combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención con otro agente anticancerígeno tiene un efecto sinérgico. Por ejemplo, las combinaciones con otros agentes anticancerígenos pueden restaurar la sensibilidad de las líneas celulares que se han vuelto resistentes a otros agentes anticancerígenos.
- 10 Como ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los compuestos de acuerdo con la presente invención, deben mencionarse los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento, en particular deben mencionarse los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (inhibidores de EGFR) o del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (inhibidores de VEGFR). Ejemplos típicos de tales inhibidores del receptor del factor de crecimiento son erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib y pazopanib. Otras
- 15 combinaciones también pueden incluir o en su lugar varios compuestos de acuerdo con la presente invención juntos. Estos también están previstos y abarcados por combinaciones de acuerdo con la presente invención.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica monovalente que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Así, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a cualquiera de los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, propilo cíclico, etilo y metilo.

20

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Así, por ejemplo, "alqueno C₂-C₆" se refiere a todos los isómeros de hexeno y penteno, así como 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y etenilo (o vinilo)

- 25 El término "cicloalquilo", solo o en combinación con cualquier otro término, se refiere a un grupo, tal como hidrocarburo cíclico opcionalmente sustituido o no sustituido, que tiene de tres a ocho átomos de carbono, a menos que se defina otra cosa. Así, por ejemplo, "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituido independientemente con uno o más halógenos. El término "haloalquilo" debe interpretarse para incluir tales sustituyentes tales como -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-CF₃ y similares.

- 35 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃, etc.). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son,
- 40 respectivamente, un alquiléter (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), alquilamina (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.) o tioalquil éter (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃).

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "fenilo" como se usa en el presente documento pretende indicar un grupo fenilo opcionalmente sustituido o no sustituido.

- 45 El término "bencilo" como se usa en el presente documento pretende indicar un grupo bencilo opcionalmente sustituido o no sustituido.

- El término "heteroarilo" se refiere a (i) anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituidos y (ii) sistemas de anillos fusionados bicíclicos de 9 y 10 miembros opcionalmente sustituidos en los que al menos un anillo es aromático, en el que el anillo heteroaromático o el sistema de anillo fusionado bicíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, donde cada N está opcionalmente en forma de óxido y cada S en un anillo que no es aromático es opcionalmente S(O) o S(O)₂. Los anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los sistemas de anillos fusionados heterobicíclicos de 9 y 10 miembros adecuados incluyen, por ejemplo,
- 50 benzofuranilo, indolilo, indazolilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, benzopiperidinilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, cromenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolilo,
- 55

benzodioxolilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, dihidroisindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 2,3-dihidrobenczo-1,4-dioxinilo.

El término "heterociclilo" se refiere a (i) anillos monocíclicos saturados e insaturados pero no aromáticos de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituidos que contienen al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, (ii) sistemas de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos que contienen de 1 a 6 heteroátomos, y (iii) sistemas de anillos tricíclicos opcionalmente sustituidos, en los que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de fusionado a, o puentado con el otro anillo o anillos y cada anillo es saturado o insaturado pero no aromático, y en el que cada heteroátomo en (i), (ii) y (iii) se selecciona independientemente de N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de óxido y cada S se oxida opcionalmente a S(O) o S(O)₂. Los heterociclilos saturados de 4 a 8 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, azetidínilo, piperidínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, pirrolidínilo, imidazolidínilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidínilo, hexahidropirimidinilo, tiazinanilo, tiazepanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo y azaciclooctilo. Los anillos heterocíclicos insaturados adecuados incluyen los correspondientes a los anillos heterocíclicos saturados listados en la oración anterior en la que un enlace sencillo se reemplaza por un enlace doble. Se entiende que los anillos y sistemas de anillos específicos adecuados para su uso en la presente invención no se limitan a los listados en este y los párrafos precedentes. Estos anillos y sistemas de anillos son meramente representativos.

Composiciones farmacéuticas

Sales farmacéuticamente aceptables

Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos tales como el acetato derivado del ácido acético, el aconato derivado del ácido aconítico, el ascorbato derivado del ácido ascórbico, el bencenosulfonato derivado del ácido bencensulfónico, el benzoato derivado del ácido benzoico, el cinamato derivado del ácido cinámico, el citrato derivado del ácido cítrico, el embonato derivado del ácido embónico, el enantato derivado del ácido enántico, el formiato derivado del ácido fórmico, el fumarato derivado del ácido fumárico, el glutamato derivado del ácido glutámico, el glicolato derivado del ácido glicólico, el clorhidrato derivado del ácido clorhídrico, el bromhidrato derivado del ácido bromhídrico, el lactato derivado del ácido láctico, el maleato derivado del ácido maleico, el malonato derivado del ácido malónico, el mandelato derivado del ácido mandélico, el metanosulfonato derivado del ácido metanosulfónico, el naftaleno-2-sulfonato derivado del ácido naftaleno-2-sulfónico, el nitrato derivado del ácido nítrico, el perclorato derivado del ácido perclórico, el fosfato derivado del ácido fosfórico, el ftalato derivado del ácido ftálico, el salicilato derivado del ácido salicílico, el sorbato derivado del ácido sórbico, el estearato derivado del ácido esteárico, el succinato derivado del ácido succínico, el sulfato derivado del ácido sulfúrico, el tartrato derivado del ácido tartárico, el tolueno-p-sulfonato derivado del ácido p-tolueno sulfónico, y similares. Tales sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Otros ácidos tales como el ácido oxálico, que pueden no considerarse farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de un compuesto químico de la invención y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, los compuestos de la invención se usan en sus respectivas formas de base libre de acuerdo con la presente invención.

Las sales de metal de un compuesto químico de la invención incluyen sales de metales alcalinos, tales como la sal de sodio de un compuesto químico de la invención que contiene un grupo carboxi.

Los compuestos químicos de la invención pueden proporcionarse en formas no solvatadas o solvatadas junto con uno o varios solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas también pueden incluir formas hidratadas tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Administración y formulación

La producción de medicamentos que contienen los compuestos de la invención, sus metabolitos activos o isómeros y sales de acuerdo con la invención y su aplicación pueden realizarse de acuerdo con procedimientos farmacéuticos bien conocidos.

Si bien los compuestos de la invención, utilizables de acuerdo con la invención para su uso en terapia, pueden administrarse en forma del compuesto químico crudo, se prefiere introducir el ingrediente activo, opcionalmente en forma de una sal fisiológicamente aceptable en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales. Tales sales de los compuestos de la invención pueden ser anhidras o solvatadas.

En una realización preferida, la invención proporciona medicamentos que comprenden un compuesto utilizable de acuerdo con la invención, o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos

farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

5 Un medicamento de la invención puede ser el adecuado para administración oral, rectal, bronquial, nasal, tópica, bucal, sublingual, transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo inyección o infusión cutánea, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular), o aquellos en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación, incluidos los polvos y la administración de aerosoles líquidos, o por sistemas de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de sistemas de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, matrices que pueden estar en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas.

10 Los compuestos utilizables de acuerdo con la invención, junto con un adyuvante, vehículo o diluyente convencional, pueden colocarse en forma de medicamento y dosis unitarias de los mismos. Tales formas incluyen formas sólidas, y en particular comprimidos, cápsulas rellenas, polvo y pastillas, y líquidos, en particular soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, elixires y cápsulas rellenas con los mismos, todo para uso oral, supositorios para administración rectal y soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Tales medicamentos y formas de dosificación unitarias de los mismos pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo conmensurado con el rango de dosificación diario previsto a emplear.

15 Los compuestos utilizables de acuerdo con la invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, bien sea un compuesto o compuestos utilizables de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos utilizables de acuerdo con la invención.

20 Para preparar un medicamento a partir de un compuesto utilizable de acuerdo con la invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material encapsulante.

25 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" está destinado a incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que por lo tanto está asociado con él. Del mismo modo, se incluyen cachés y comprimidos para deshacer en la boca. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y comprimidos para deshacer en la boca se pueden usar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

30 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica. Las composiciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del ingrediente activo los portadores que se conocen en la técnica como apropiados. Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol.

35 Los compuestos químicos de acuerdo con la presente invención pueden formularse así para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la solución, para constituirlo con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso.

40 Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

En una realización de la presente invención, el medicamento se aplica tópicamente o sistémicamente o mediante una combinación de las dos rutas.

Para la administración, los compuestos de la presente invención pueden, en una realización, administrarse en una formulación que contenga 0,001 % a 70 % en peso del compuesto, preferentemente entre 0,01 % a 70 % en peso del compuesto, aún más preferido entre 0,1 % y 70 % por peso del compuesto. En una realización, una cantidad adecuada de compuesto administrado está en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a 1 g/kg de peso corporal.

Las composiciones adecuadas para la administración también incluyen comprimidos para deshacer en la boca que comprenden el agente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, una pipeta o aspersión. Las composiciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o una pipeta, esto se puede lograr mediante la administración de un volumen predeterminado y apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una aspersión, esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de una bomba de aspersión atomizadora dosificadora.

La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes de ampollas desde los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

En las composiciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluidas las composiciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 5 micrones o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización.

Cuando se desee, se pueden emplear composiciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada, el empaque contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos empacados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o comprimidos para deshacer en la boca en sí mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada. Los comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa e infusión continua son composiciones preferidas.

Se pueden encontrar más detalles sobre las técnicas de formulación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, Pa.).

La invención se ilustra adicionalmente mediante las siguientes figuras, tablas y Ejemplos que se dan para ilustrar la invención, no para limitarla.

Figuras y tablas

Ahora se hace referencia a las figuras y tablas, en las que

Figura 1. Efecto combinado de compuesto y erlotinib sobre la actividad de inhibición en Erlotinib - Línea celular resistente

Figura 2. Estructura química de erlotinib

La Tabla 1 muestra los datos de actividad en el ensayo de unión a Axl, Mer y TYRO3 para compuestos seleccionados de la invención. La inhibición se indica como Kd con la siguiente clave: A = Kd menor que 0,1 uM; B = Kd mayor que 0,1 uM, pero menor que 1,0 uM; C = Kd mayor que 1,0 uM.

La Tabla 2 muestra los datos de actividad en el ensayo de unión a Met para compuestos seleccionados de la invención. La inhibición se indica como Kd con la siguiente clave: A = Kd menor que 0,1 uM; B = Kd mayor que 0,1 uM, pero menor que 1,0 uM; C = Kd mayor que 1,0 uM.

La Tabla 3 muestra los datos de actividad en el ensayo de fosforilación Axl celular para compuestos seleccionados de la invención. La inhibición se indica como IC₅₀ con la siguiente clave: A = IC₅₀ menor que 0,1 uM; B = IC₅₀ mayor que 0,1 uM, pero menor que 1,0 uM; C = IC₅₀ mayor que 1,0 uM.

Tabla 4. Resume los compuestos 1-280 en términos de sus estructuras y características correspondientes.

Ejemplos

La invención se describe ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos que pretenden ilustrar, no limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 Ensayo de unión a quinasa para Axl, Mer, TYRO3 y Met

Principio de ensayo de unión

Los ensayos de unión a la quinasa Eu LanthaScreen® se realizaron en Life Technologies utilizando las especificaciones del fabricante para cada quinasa indicada.

En resumen, el principio detrás de este ensayo se basa en la unión y el desplazamiento de un trazador marcado con Alexa Fluor 647 a la quinasa de interés. La unión del trazador a la quinasa se detecta usando un anticuerpo anti-etiqueta marcado con EU. La unión simultánea tanto del trazador como del anticuerpo a la quinasa da lugar a una señal FRET. La unión de un inhibidor a la quinasa compite por la unión con el trazador, lo que da como resultado una pérdida de la señal FRET.

Protocolo de ensayo de unión para AXL, Mer, Tyro3 y Met

Un compuesto dado se diluyó en DMSO para hacer una solución de reserva del compuesto. La solución de reserva del compuesto se diluyó en serie en ocho etapas en DMSO. Cada solución de compuesto diluido en DMSO se diluyó en tampón de quinasa. Posteriormente se prepararon cuatro tipos de soluciones de trabajo. Primero, la solución de Trabajo del Trazador consiste en Trazador 236 y el Tampón Quinasa. En segundo lugar, la solución de trabajo Axl, Mer, Tyro3 o Met/anti-GST-AB contenía una de las quinasas Axl, Mer, Tyro3, Met o anti-GST-AB (= anticuerpo anti glutatión-S-transferasa) en el Tampón de Quinasa. Tercero, la solución de trabajo anti-GST-AB se realizó con anti-GST-AB y Tampón de Quinasa. Por último, en la solución de trabajo DMSO, se añadió DMSO al Tampón de Quinasa hasta una concentración final del 3 %. Cada uno de los cuatro tipos de soluciones de trabajo se añadieron por separado a la placa de ensayo y luego se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, la placa de ensayo se midió con respecto a la señal FRET con la EnVision (Perkin Elmer) usando el programa LanthaHTRF-Assay. La evaluación de datos se realizó en el software Quattro Workflow. Los valores de Kd (la constante de disociación de equilibrio) se calcularon en relación con los pocillos de control del vehículo (DMSO).

La Tabla 1 resume los resultados obtenidos para los ensayos de unión a AXL, Mer y Tyro3-quinasas; la tabla 2 resume los resultados obtenidos para el ensayo de unión a Met quinasa.

Ejemplo 2: ensayo de fosforilación de Axl celular

Principio de ensayo de inhibición de células AXL

El ensayo se basa en la medición de las cantidades relativas de Total-Axl y Fosforilado-Axl en lisados de células enteras de células HEK293T transfectadas transitoriamente. Este ensayo se basa en la aplicación de la transferencia Western de mesoescala y la subsecuente detección por electroquimioluminiscencia. La sobreexpresión de Axl-RTK (Receptor tirosina quinasa) por transfección conduce a un aumento de los eventos de Axl-trans-autofosforilación. Tras el tratamiento del compuesto, la correlación de los valores medidos de Fosforilado-Axl y Total-Axl indica el potencial del compuesto probado para inhibir la fosforilación de Axl a la concentración de compuesto dada.

Protocolo de ensayo de inhibición de células AXL

HEK293T (CRL-3216™) se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC, Países Bajos). Las células HEK293T (2,5x10⁴/pocillo) se sembraron en una placa de 96 pocillos y las células se transfectaron con pcDNA_DEST_40_Axl o pcDNA_DEST_40 con el reactivo Superfect (Qiagen. Co. Ltd.). Después de toda la noche, el reactivo de transfección de cada pocillo se retiró de las células y se reemplazó por medio precalentado fresco. Al día siguiente, las células se trataron con el compuesto de prueba respectivo que se diluyó por el mismo procedimiento, como en el ensayo de unión a Axl usando DMSO, durante 1 hora

Después de la incubación con los compuestos de prueba, las células en el pocillo de la placa se sometieron a lisis usando tampón de lisis Tris. El lisado se transfirió a dos placas (Total-Axl y fosfo-Axl), placas de alta unión de Mesoescala y se incubó durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente, los lisados se eliminaron de las placas y las placas se bloquearon usando tampón de bloqueo. Subsecuentemente, el anticuerpo de Axl-Total (H-124, Santa Cruz) se transfirió a una placa de alta unión de Mesoescala y el anticuerpo Fosfo-Axl (AF2228, R&D) a la otra placa. Después de 1 h de incubación, se añadió el anticuerpo Sulpho-Tag (anti-conejo de cabra, Mesoescala) y se incubó nuevamente durante 1 hora. Para la medición, se añadió tampón de lectura 2x MSD a cada pocillo y las placas se analizaron con un Mesoscale Sector Imager 2400. Se determinó la IC₅₀ (la mitad de la concentración inhibitoria máxima) en relación con entre el grupo de control del vehículo (DMSO) y el grupo de control mínimo como transfección del vector de control (pcDNA_DEST_40).

Los resultados después de este ensayo se muestran en la tabla 3 para compuestos seleccionados.

Ejemplo 3: las células resistentes a erlotinib (sublíneas HCC827/ER) son resistentes a erlotinib, pero no al tratamiento con inhibidores de TAM medido mediante el ensayo de viabilidad celular WST-1.

Establecimiento de líneas celulares resistentes a erlotinib

Se establecieron líneas subcelulares resistentes a erlotinib en referencia a un artículo publicado (Rho et al., 2014)). Se generaron células HCC827 resistentes a erlotinib a partir de células HCC827 NSCLC, que albergan una mutación EGFR activadora (EGFR L858R). HCC827 (CRL-2868™) se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC, Países Bajos). HCC827 resistente a erlotinib se aisló por exposición a dosis gradualmente crecientes de erlotinib. En resumen, las células HCC827 se trataron con 10 nM (la dosis aproximada de IC₅₀) de Erlotinib durante 72 horas en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %. Las células muertas se descartaron y las células restantes se cultivaron en un medio libre de fármacos hasta 80 % de confluencia. Subsecuentemente, las células se expusieron continuamente a dosis crecientes de fármacos de hasta 10 µM durante un período de 8 meses. Las líneas celulares resistentes establecidas se mantuvieron en un medio que contenía Erlotinib 1 µM.

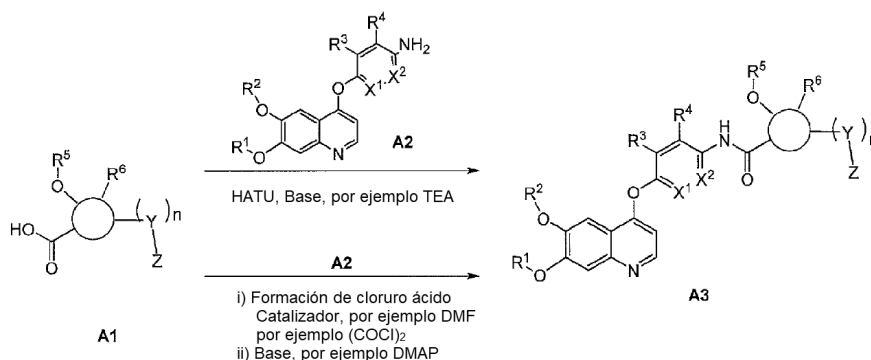
Para todos los estudios *in vitro*, las células resistentes se mantuvieron en un medio libre de erlotinib durante al menos 2 semanas antes de la experimentación para eliminar los efectos de los fármacos. Las células resistentes a erlotinib se denominan HCC827/ER.

Ensayos de viabilidad celular

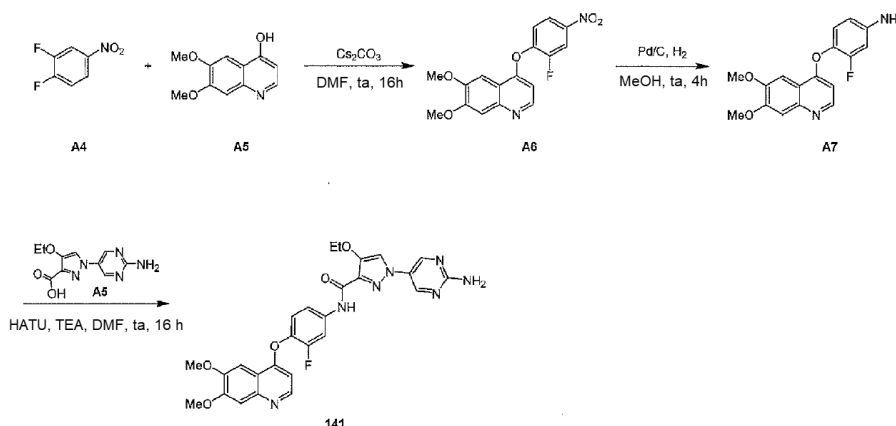
La eficacia de la restauración de Erlotinib se determinó mediante un ensayo de viabilidad celular WST-1. Se sembraron células HCC827/ER en una placa de 96 pocillos con sus respectivos medios que contenían FBS al 10 % a 5000 células/pocillo. Después de la siembra, las células HCC827/ER se incubaron durante aproximadamente 24 horas. Las células HCC827/ER se expusieron luego a compuestos en los medios de agotamiento en suero (FBS 1 %); las células HCC827/ER fueron tratadas bien sea con diez diluciones en serie de compuestos de dos veces (la concentración final de los compuestos varió de 10 a 0,16 µM), de erlotinib o de los compuestos combinados con Erlotinib en una relación constante de 1:1 como es indicado. Las células HCC827/ER se incubaron con los compuestos durante 3 días. La viabilidad de las células HCC827/ER se determinó agregando reactivo WST-1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante (DoGenbio co., Ltd) e incubando durante cuatro horas. Luego se leyeron las placas usando una absorbancia de 440 nm en el lector de microplacas Tecan (Infinite M200 pro, TECAN). La viabilidad de las células HCC827/ER se calculó en relación con los pocillos de control del vehículo (DMSO). La Figura 1 muestra los resultados del ensayo de viabilidad celular usando erlotinib solo, compuesto representativo seleccionado solo (compuestos no. 38, 79, 132 y 149), y una combinación de erlotinib con el compuesto seleccionado (tal combinación indicada por "+" seguido del número del compuesto seleccionado). La combinación respectiva tiene un efecto sinérgico sobre el efecto inhibitorio sobre líneas celulares resistentes a erlotinib.

Ejemplo 4: Derivación del armazón general de dimetoxiquinolona

Los compuestos presentados se sometieron a derivación de acuerdo con los procedimientos delineados a continuación (Esquemas 1-13). Los derivados resultantes se examinaron para determinar la unión a la quinasa y la actividad celular Axl (Axl, Mer, TYRO3, cMet y la célula Axl) utilizando los ensayos descritos anteriormente (Ejemplo 1-3) y los resultados se resumen en la **Tabla 1-3**. Los compuestos sintetizados 1-280 se muestran en la **Tabla 4**.

Esquema 1 - Ruta sintética general I; acoplamiento de amida

En el esquema 1 se muestra un procedimiento para preparar compuestos de **A3**. Los ácidos carboxílicos se pueden acoplar directamente con anilinas **A2** bajo procedimientos estándar, tales como HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato) para dar compuestos **A3**. Alternativamente, la reacción de cloruro de ácido (por ejemplo, derivados de tiazol y oxazol) y anilina se llevó a cabo en presencia de una base como piridina y opcionalmente en un disolvente inerte como DCM (diclorometano). Los cloruros de ácido pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente mediante procedimientos estándar, usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo como reactivos.

Esquema 2 - Síntesis general para el compuesto 141**Procedimiento general para la síntesis de A6**

A una mezcla de compuesto **A5** (12,0 g, 58,5 mmol) en DMF (150 ml) se añadió compuesto **A4**, 4-difluoronitrobenzo (9,77 g, 61,4 mmol) y CS₂CO₃ (22,9 g, 70,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con agua (250 ml), luego se filtró, la torta del filtro se combinó con el lote anterior, se purificó por columna en sílica gel (EtOAc/DCM = 1/3 a 1/1) para dar 9,60 g (rendimiento: 40,9 %) del compuesto **A6** como un sólido de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de A7

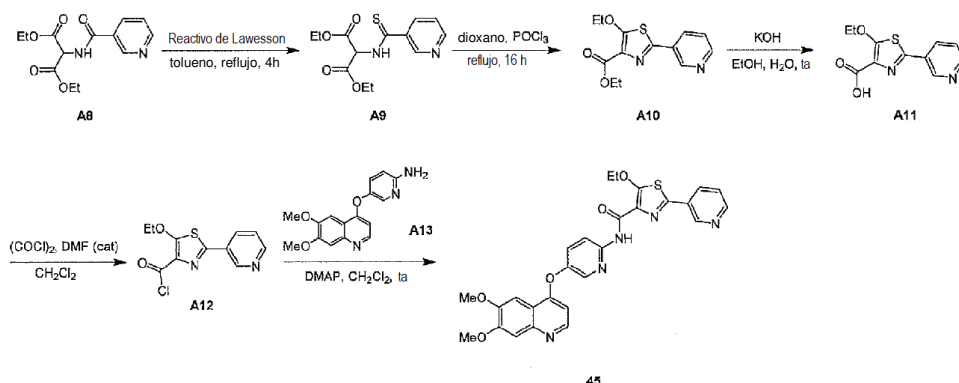
A una mezcla de compuesto **A6** (1,00 g, 2,90 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd/C (800 mg) bajo atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se purgó bajo atmósfera de H₂ durante 3 veces, luego se agitó a 25 °C. bajo globo de H₂ (1,034 kPa) durante 4 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 840 mg (rendimiento: 92,2 %) del compuesto **A7** como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de 141

A una mezcla de compuesto **A5** (90 mg, 0,361 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió HATU (412 mg, 1,08 mmol) y TEA (110 mg, 1,08 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 hora, luego se añadió el compuesto **A7** (150 mg, 0,477 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15,5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre

Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (0,03 % de NH₃·H₂O). La mayor parte de CH₃CN se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el disolvente restante se eliminó por liofilización para proporcionar 24,8 mg (rendimiento: 12,6 %) del compuesto **141** como un polvo blanco pálido.

Esquema 3 - Síntesis general para el compuesto 45



5

Procedimiento general para la síntesis de A9

A una mezcla de compuesto **A8** (4,50 g, 16,0 mmol) y reactivo de Lawesson (6,49 g, 16,0 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del tolueno bajo presión reducida para dar el producto crudo.

10 Procedimiento general para la síntesis de A10

A una mezcla de compuesto **A9** (1,20 g, 4,05 mmol) y POCl₃ (2,50 g, 16,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mayor parte del disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el producto crudo, al que se añadió H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), H₂O (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó mediante columna en sílica gel (eluida con PE/EtOAc: 100/1 a 100/8) para dar el compuesto **A10** (800 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido blanquecino.

15

Procedimiento general de síntesis A11

A una solución del compuesto **A10** (800 mg, 2,87 mmol) y KOH (482 mg, 8,61 mmol) en EtOH/H₂O (5 ml/5 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH = 6. La mezcla se filtró, la torta del filtro se recolectó y se secó sobre alto vacío para dar el compuesto **A11** (650 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido blanco.

20

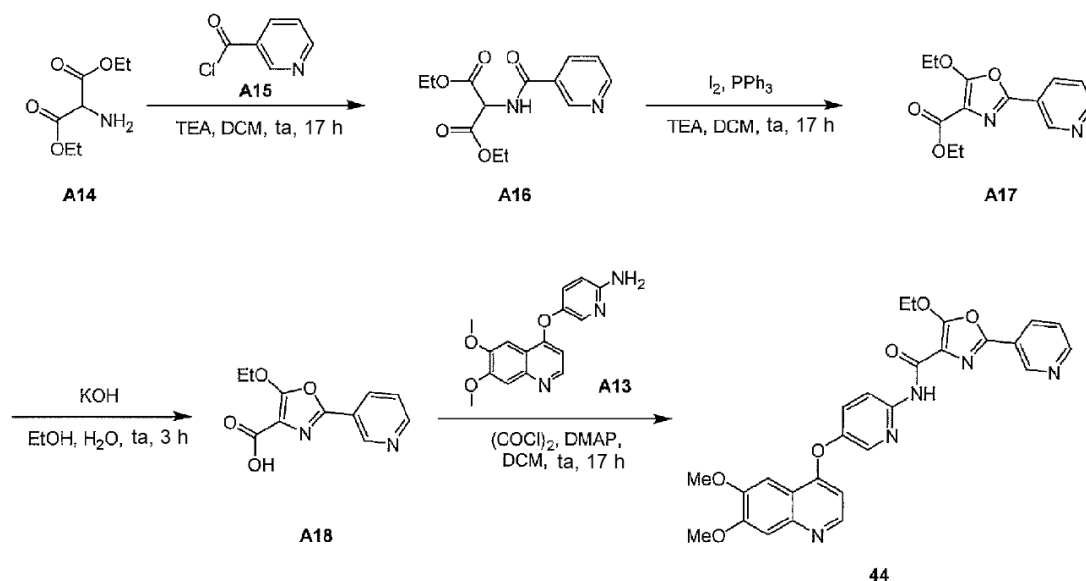
Procedimiento general para la síntesis de 45

A una mezcla de compuesto **A11** (500 mg, 1,79 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió (COCl)₂ (2,27 g, 17,9 mmol) y una gota de DMF. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. El disolvente y el exceso (COCl)₂ se eliminaron para dar el compuesto crudo **A12**, que se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (5 ml).

25

A una mezcla de compuesto **A13** (356 mg, 1,19 mmol) y DMAP (655 mg, 5,37 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió la solución del compuesto **5** en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se añadieron CH₂Cl₂ (200 ml) y H₂O (100 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), H₂O (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) y se lavó adicionalmente con CH₃CN (5 ml) para dar **45** (36 mg, rendimiento en dos etapas: 7 %).

30

Esquema 4 - Síntesis general para el compuesto 44**Procedimiento general para la síntesis de A16**

A una mezcla de sal de HCl de aminomalonato de dietilo (12,0 g, 56,7 mmol) y TEA (22,7 g, 225 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se añadió sal de HCl del cloruro de nicotinoilo (10,0 g, 56,2 mmol), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 17 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por columna en sílica gel (eluido con EtOAc/PE = 1/1) para proporcionar 15,0 g (rendimiento: 94 %) del compuesto **A16** como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de A17

A una mezcla de compuesto **A16** (3,00 g, 10,7 mmol) y TEA (3,88 g, 38,4 mmol) en DCM anhidro (30 mL) se le añadió una mezcla de I₂ (3,26 g, 12,8 mmol) y PPh₃ (3,36 g, 12,8 mmol) en DCM (30 ml), la mezcla resultante se agitó a 25 °C bajo N₂ durante 17 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que fue purificado por columna en sílica gel (eluido con EtOAc/PE = 1/3) para proporcionar 3,00 g (70 % del compuesto **A17** y 30 % de PPh₃O de H RMN) del compuesto **A17** como un sólido blanco.

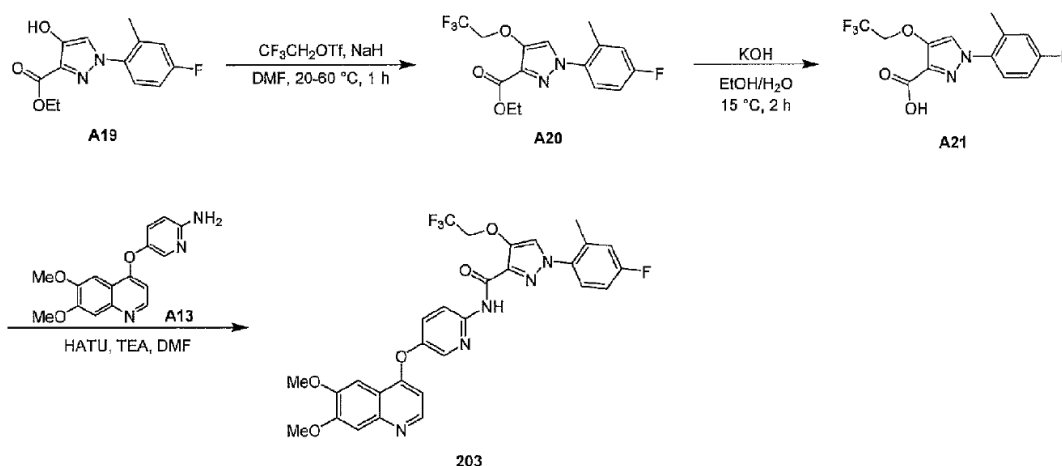
Procedimiento general para la síntesis de A18

A una mezcla de compuesto **A17** (2,50 g, pureza HRMN: 70 %) en EtOH (20 ml) se le añadió una solución de KOH (1,06 g, 19,0 mmol) en agua (20 ml), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se extrajo con DCM (20 ml), la fase acuosa se ajustó a pH = 6 con HCl acuoso (3 M), se filtró, la torta del filtro se secó sobre alto vacío para proporcionar 800 mg (rendimiento en 2 etapas: 32 %) de compuesto **A18** como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de 44

A una mezcla de compuesto **A18** (400 mg, 1,69 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió (COCl)₂ (1,08 g, 8,56 mmol), la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas, luego DCM y se eliminó el exceso de (COCl)₂ bajo presión reducida para dar cloruro de acilo como un sólido blanco. El sólido se suspendió en tolueno anhidro (5 ml) y se concentró bajo presión reducida para eliminar el residuo (COCl)₂ dos veces. Luego, el sólido se añadió a una mezcla de compuesto **A13** (1,05 g, 3,41 mmol) y DMAP (2,08 g, 16,8 mmol) en DCM anhidro (15 ml), la mezcla resultante se agitó a 25 °C bajo N₂ durante 17 horas. La reacción se inactivó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0,03 % de NH₃.H₂O). La mayor parte de CH₃CN se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el disolvente restante se eliminó por liofilización para proporcionar 56 mg (rendimiento: 6,4 %) de **44** como un polvo blanco (amorfo).

Esquema 5 - Síntesis general para el compuesto 203

Procedimiento general para la síntesis de **A20**

A una solución del compuesto **A19** (1,00 g, 3,78 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió NaH (302 mg, 7,56 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), la mezcla se agitó a 20°C durante 20 minutos, luego se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,75 g, 7,56 mmol) a la mezcla y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 40 minutos. La mezcla era una solución de color marrón negra. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron, luego se concentraron bajo presión reducida para dar 1,05 g de compuesto **A20** (rendimiento: 80,2 %) como un polvo de color marrón negruzco.

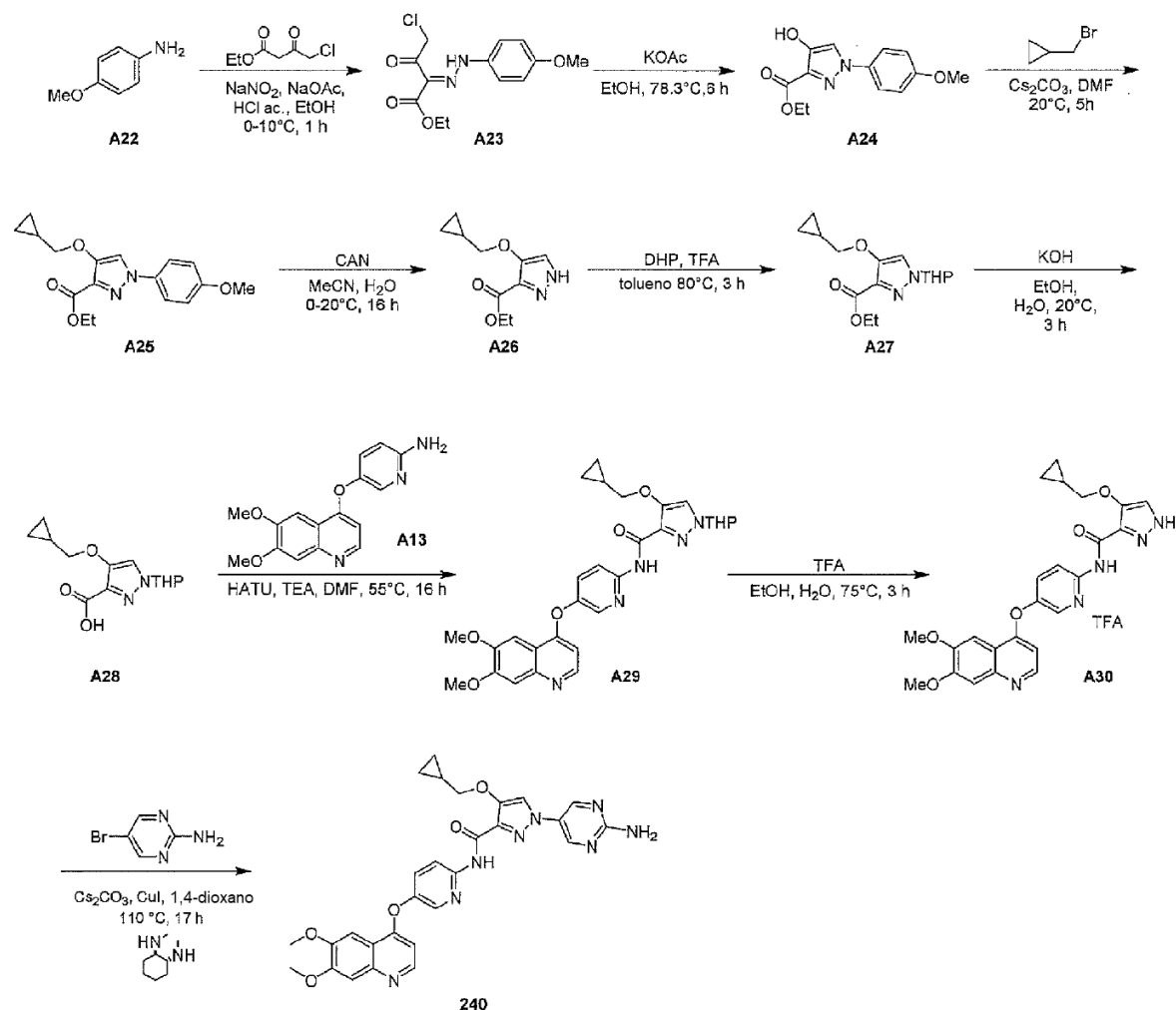
Procedimiento general para la síntesis de **A21**

A una solución del compuesto **A20** (1,05 g, 3,03 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió KOH (340 mg, 6,06 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La TLC mostró que la reacción se completó (SiO_2 , PE: EtOAc = 1: 1). La mezcla era una solución de color marrón negruzco. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar EtOH . La fase acuosa se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con HCl (3 M, 3 ml) a $\text{pH} = 5-6$, precipitó polvo blanco de la mezcla. La mezcla se filtró, la torta del filtro se secó sobre alto vacío para dar 910 mg de compuesto **A21** (rendimiento: 94,38 %) como un polvo blanco.

Procedimiento general para la síntesis de **203**

A una solución del compuesto **A13** (200 mg, 0,673 mmol) y el compuesto **A21** (257 mg, 0,807 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió HATU (384 mg, 1,01 mmol) y TEA (204 mg, 2,02 mmol) bajo atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se agitó a 60°C bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron, luego se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 400 mg de residuo crudo. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa (0,01 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Las fracciones recolectadas se combinaron y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte de CH_3CN . La mezcla resultante se liofilizó para proporcionar 172,0 mg de **203** (rendimiento: 42,15 %) como un polvo blanco.

Esquema 6 - Síntesis general para el compuesto 240

**Procedimiento general para la síntesis de A23**

A un HCl (3 M, 180 ml) se añadió el compuesto **A22** (20,0 g, 53,1 mmol) lentamente a 10°C , luego la mezcla se enfrió hasta 0°C y una solución de NaNO_2 (11,8 g, 55,8 mmol) se añadió en agua (50 ml), la mezcla se volvió una solución marrón (solución A). A una mezcla de 4-cloro-3-oxo-butanoato de etilo (28,2 g, 170 mmol) y NaOAc (66,1 g, 812 mmol) en H_2O (2000 ml)/ EtOH (500 ml) se añadió gota a gota solución A a $0-5^\circ\text{C}$. Luego la mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora. El polvo de color amarillo precipitó de la mezcla de reacción. Este fenómeno indicó que la reacción funcionó, y LCMS mostró un 80 % de valor de MS deseado. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (500 ml) y se secó sobre alto vacío para dar 35,0 g de compuesto **A23** (rendimiento: 72,2 %) como un polvo de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de A24

A una solución del compuesto **A23** (35,0 g, 117,17 mmol) en EtOH absoluto (300 ml) se le añadió KOAc (23,0 g, 234 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo a $78,3^\circ\text{C}$ durante 6 horas. La mezcla de reacción era una solución de color amarillo. LCMS mostró 86,7 % de valor deseado de MS. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, la mayor parte de EtOH se eliminó bajo presión reducida, el residuo se sometió a partición entre EtOAc (800 ml) y H_2O (800 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (800 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (900 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 27,0 g de compuesto **A24** (rendimiento: 87,9 %) como un polvo de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de A25

A una solución de compuesto **A24** (20,0 g, 76,26 mmol) y Cs₂CO₃ (49,7 g, 153 mmol) en DMF anhidro (400 ml) se añadió bromometilciclopropano (20,6 g, 152 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas y se observó 73,9 % del valor de MS deseado. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (1000 ml) y H₂O (1000 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1000 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2000 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 23,0 g de compuesto **A25** (rendimiento: 95,34 %) como un polvo de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de A26

A una solución de **A25** (10,0 g, 31,6 mmol) en MeCN (100 ml) se le añadió gota a gota H₂O (200 ml) de CAN (52,0 g, 94,8 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró que **A25** se consumió por completo y un valor de MS deseado del 21,3 %. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH = 7-8 y se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, luego se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo crudo como un polvo de color amarillo. El residuo crudo se purificó mediante Combi Flash (EtOAc/PE = 0: 1 a 1: 6 a 1: 2) para dar **A26** (1,30 g, rendimiento: 19,6 %) como un polvo de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de A27

A una solución de **A26** (1,30 g, 6,18 mmol) en tolueno absoluto (20 ml) se le añadió DHP (572 mg, 6,80 mmol) y TFA (705 mg, 6,18 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo a 80 °C durante 3 horas para formar una mezcla de color rojo. La TLC (eluyente: PE/EtOAc = 3: 1) indicó que **A26** se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc (80 ml) y H₂O (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (80 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (150 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **A27** (1,50 g, rendimiento: 82,5 %) como un aceite de color marrón negruzco.

Procedimiento general para la síntesis de A28

A una solución de **A27** (1,50 g, 5,10 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió KOH (572 mg, 10,2 mmol) en H₂O (20 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas para formar una mezcla negra. LCMS mostró que **A27** se consumió completamente y 62,0 % del valor deseado de MS. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar EtOH. La fase acuosa se diluyó con agua (30 ml), se acidificó con HCl (3 M) a pH = 5-6. La mezcla se sometió a partición entre diclorometano (50 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **A28** (1,00 g, rendimiento: 73,7 %) como un aceite de color marrón negruzco.

Procedimiento general para la síntesis de A29

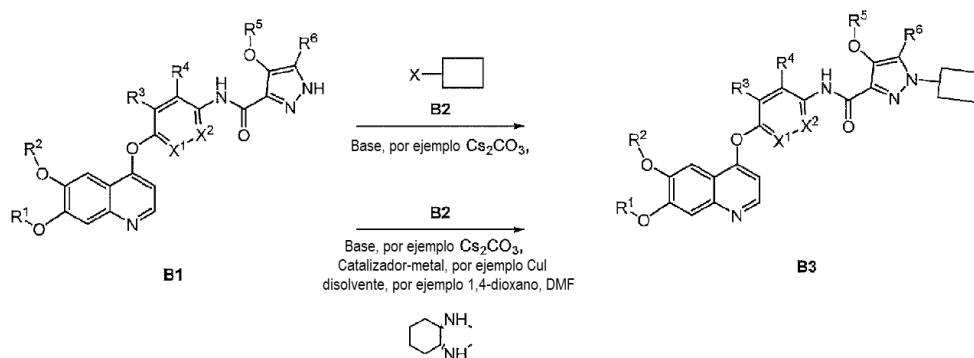
A una solución del compuesto **A28** (800 mg, 3,00 mmol) y el compuesto **A13** (758 mg, 2,55 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se le añadió HATU (1,43 g, 3,75 mmol) y TEA (501 mg, 4,95 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 55 °C bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas. La LCMS mostró que el compuesto **A28** se consumió completamente y el 61,9 % del valor deseado de MS. La mezcla se diluyó con agua (400 ml), precipitó polvo blanco de la mezcla. La mezcla se filtró, la torta del filtro se secó sobre alto vacío para dar **A29** (800 mg, rendimiento: 48,9 %) como un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa.

Procedimiento general para la síntesis de A30

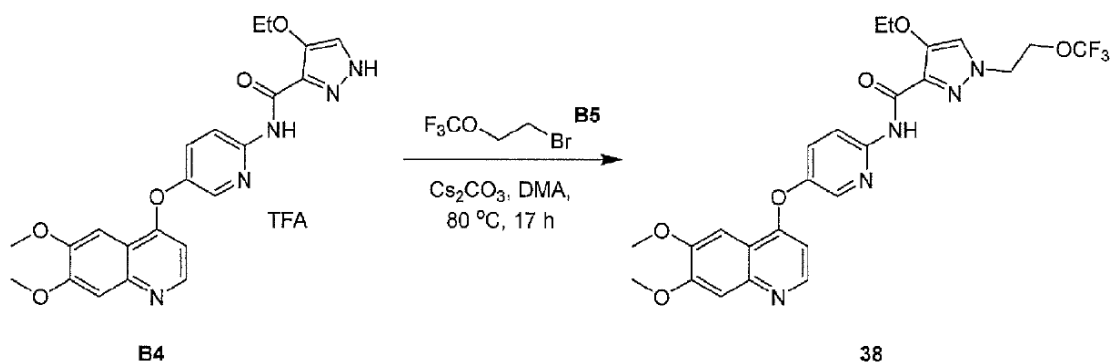
A una solución del compuesto **A29** (1,00 g, 1,83 mmol) en EtOH absoluto (8 ml) y H₂O (4 ml) se le añadió TFA (271 mg, 2,38 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo a 75 °C durante 3 horas para formar una mezcla roja. LCMS mostró que la reacción se había completado. Se observó el 87,6 % del valor deseado de MS. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar EtOH (8 ml). El residuo se diluyó con diclorometano (5 ml) y se filtró, la torta del filtro se secó a alto vacío para dar **A30** (434 mg, rendimiento: 41,2 %, sal de TFA) como un sólido blanco.

Procedimiento general para la síntesis de 240

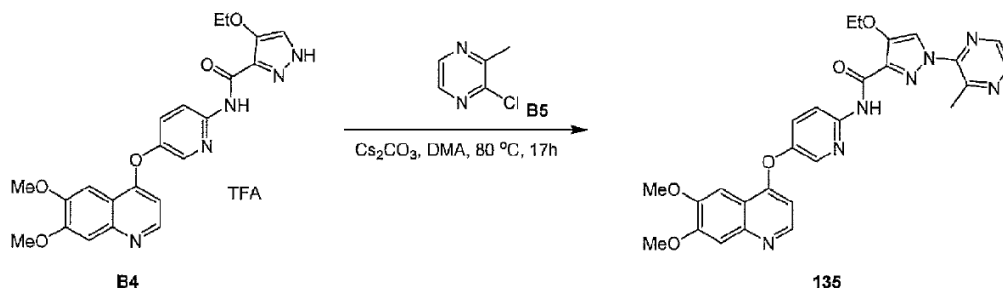
A una mezcla de compuesto **A30** (384 mg, 0,832 mmol) y una amino-pirimidina (289 mg, 1,66 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (678 mg, 2,08 mmol), CuI (48 mg, 0,25 mmol) y trans-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diámetro (36 mg, 0,25 mmol) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 17 horas en un tubo sellado de 40 ml para formar una mezcla de color marrón. LCMS mostró 40,3 % de valor deseado de MS. La mezcla se sometió a partición entre DCM (50 ml) y NH₃·H₂O (10 %, 50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (100 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0,04 % de NH₄HCO₃). La mayor parte de MeCN se eliminó bajo presión reducida. El disolvente restante se eliminó por liofilización para dar **240** impuro. El **240** impuro se purificó adicionalmente mediante Combi Flash (diclorometano/MeOH = 1/0 a 20/1) para dar **240** (19 mg, rendimiento: 4,12 %, LCMS: 98,5 %) como un polvo blanco.

Esquema 7 - Ruta sintética general II; reacción de acoplamiento de pirazol con haluro de arilo o alquilo

En el esquema 7 se muestra un procedimiento para preparar compuestos de **B3**. El derivado de halógeno **B2** se puede usar en una base como Cs_2CO_3 (carbonato de cesio) o acoplamientos cruzados catalizados por metal, por ejemplo bajo condiciones de Sonogashira usando un alquino, yoduro de cobre en la presencia de una base como Cs_2CO_3 (carbonato de cesio).

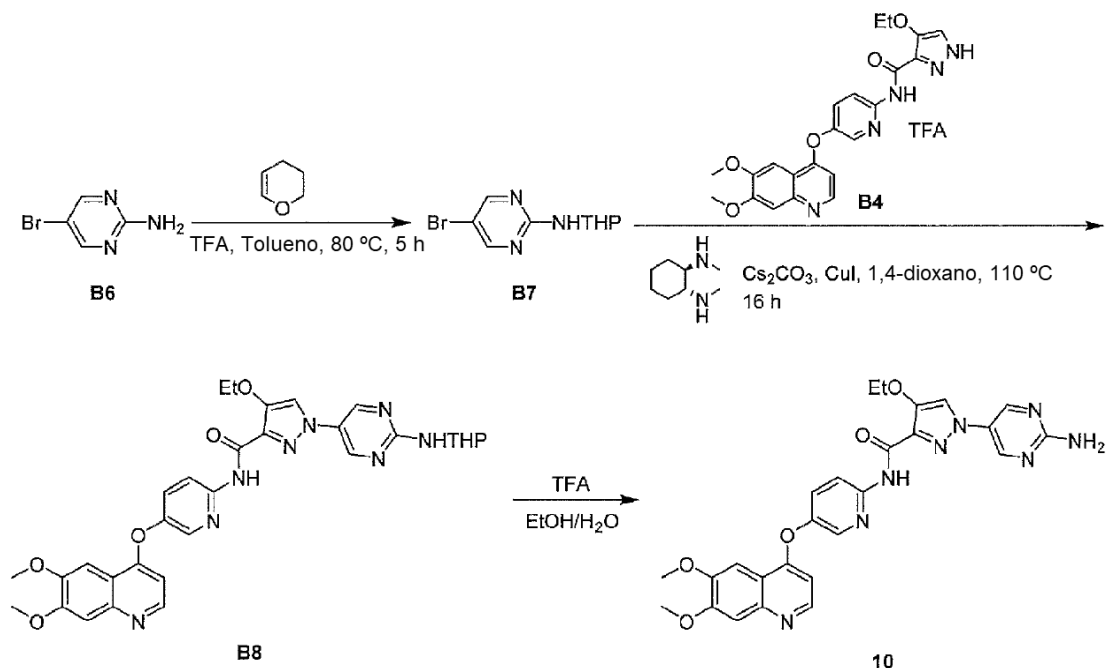
Esquema 8 - Síntesis general para el compuesto 38**Procedimiento general para la síntesis de 38**

A una mezcla de **B4** (300 mg, 0,546 mmol, sal de TFA) y 1-bromo-2- (trifluorometoxi)etano (210 mg, 1,09 mmol) en DMA (15 ml) se añadió Cs_2CO_3 (450 mg, 1,38 mmol), la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de N_2 a 80°C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa. (NH_3 , H_2O al 0,1 %). La mayor parte de CH_3CN se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el disolvente restante se eliminó por liofilización para proporcionar 46 mg (rendimiento: 15 %) de **38** como un polvo blanco, los espectros HRMN y NOE confirmaron la estructura.

Esquema 9 - Síntesis general para el compuesto 135**Procedimiento general para la síntesis de 135**

A una mezcla de **B4** (200 mg, 0,336 mmol, sal de TFA) y 2-cloro-3-metilpirazina (94 mg, 0,73 mmol) en DMA (5,00 mL) se añadió Cs₂CO₃ (237 mg, 0,728 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se filtró, la torta del filtro se lavó con MeCN (10 ml x 3) para proporcionar **62** mg (rendimiento: 32,3 %) de **135** como un polvo blanco.

Esquema 10 - Síntesis general para el compuesto 10



5

Procedimiento general para la síntesis de B7

A una mezcla de **B6** (500 mg, 2,87 mmol) y TFA (56 mg, 0,58 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se añadió DHP (266 mg, 3,16 mmol) a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mayor parte del tolueno se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml x 3). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto **B7** (600 mg, rendimiento: 81,0 %) como un polvo de color amarillo pálido.

10

Procedimiento general para la síntesis de B8

Una mezcla de **B7** (593 mg, 2,30 mmol), compuesto **B4** (500 mg, sal de TFA, 0,939 mmol), Cs₂CO₃ (749 mg, 2,30 mmol), (1R, 2R) -N₁,N₂-dimetilciclohexano-1,2-diamina (50 mg, 0,35 mmol) y CuI (67 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110 °C bajo atmósfera de N₂ durante 16 horas. La mayoría del 1,4-dioxano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna en sílica gel (eluyente: EtOAc/DCM = 5/1) para dar el compuesto **B8** impuro (LCMS: 25 %) como un polvo de color amarillo pálido.

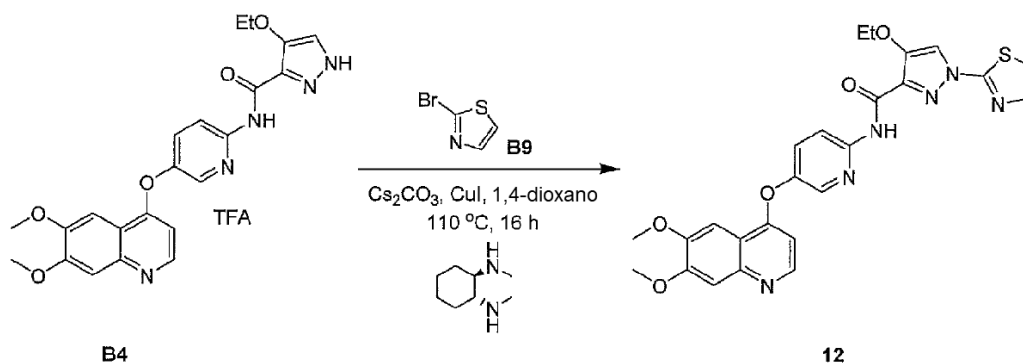
15

Procedimiento general para la síntesis de 10

Una mezcla de compuesto **B8** (600 mg, producto crudo) y TFA (194 mg, 2,00 mmol) en EtOH (10 ml) y H₂O (5 ml) se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mayor parte del disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa básica (0,03 % de NH₃·H₂O). La mayoría de CH₃CN se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el disolvente restante se eliminó por liofilización para dar 10 (23 mg, rendimiento global en 2 etapas: 4,6 %) como un amorfo blanco.

20

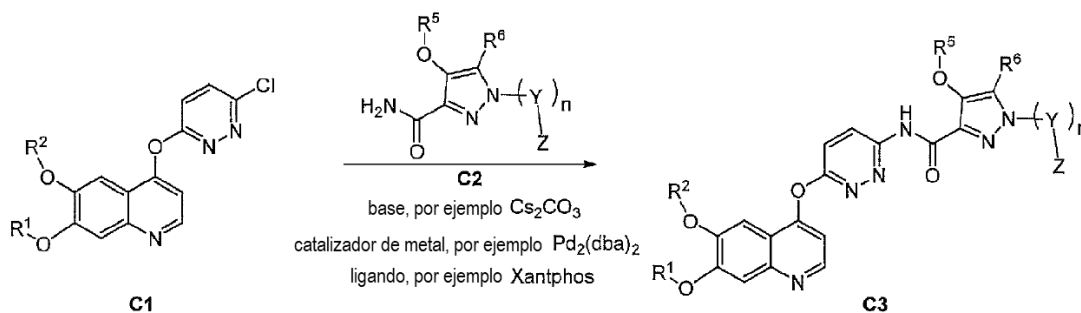
Esquema 11 - Síntesis general para el compuesto 12



Procedimiento general para la síntesis de 12

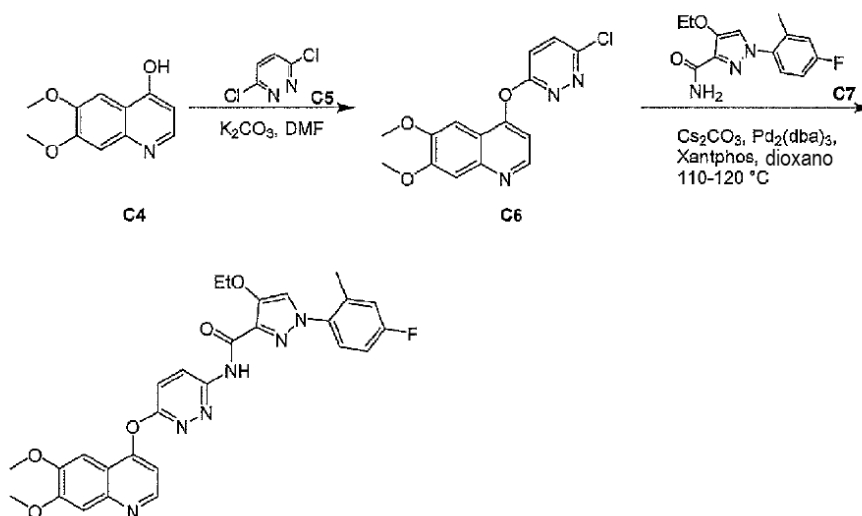
5 Una mezcla de compuesto **B4** (200 mg, sal de TFA, 0,376 mmol), **B9** (150 mg, 0,914 mmol), Cs_2CO_3 (300 mg, 0,920 mmol), (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (20 mg, 0,14 mmol) y CuI (27 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 110°C bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mayor parte del 1,4-dioxano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 10 % (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa básica (0,03 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). La mayor parte de CH_3CN se eliminó por evaporación bajo presión reducida, y el disolvente restante se eliminó por liofilización para dar **12** (48 mg, rendimiento: 24,6 %) como un amorfo blanco.

Esquema 12 - Ruta sintética general III; reacción de acoplamiento de amida con haluro de arilo



10 En el esquema 12 se muestra un procedimiento para preparar compuestos de **C3**. El derivado de carboxamida **C2** se puede usar en una base como Cs_2CO_3 (carbonato de cesio), un ligando como Xantphos y acoplamientos cruzados catalizados por metal, por ejemplo bajo condiciones de Sonogashira usando un alquino, yoduro de cobre.

Esquema 13 - Síntesis general para el compuesto 97

**Procedimiento general para la síntesis de C6**

- Una mezcla de compuesto **C4** (1,00 g, 4,87 mmol), **C5** (871 mg, 5,84 mmol) y K_2CO_3 (1,35 g, 9,74 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 120 °C bajo atmósfera de N_2 durante 16 horas. Se observó con LCMS que la reacción se completó.
- Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml), luego se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Combi Flash (PE/EtOAc = 1/1 a 0/1) para proporcionar 180 mg (rendimiento: 11,6 %) del compuesto **C6** como un polvo de color amarillo.

Procedimiento general para la síntesis de 97

- A una mezcla de compuesto **C6** (180 mg, 0,567 mmol), compuesto **C7** (149 mg, 0,567 mmol), Cs_2CO_3 (554 mg, 1,70 mmol) en dioxano anhidro (5 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (52 mg, 0,057 mmol) y Xantphos (33 mg, 0,057 mmol). La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con atmósfera de N_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de N_2 a 110-120 °C durante 16 horas. La LCMS cruda mostró que la reacción se completó. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), luego se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (5 ml x 2). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0,03 % de NH_3H_2O como aditivo). Las fracciones recogidas se combinaron y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte de CH_3CN . La mezcla resultante se liofilizó para proporcionar 14 mg (rendimiento: 4,5 %) de 97 como un polvo blanco.

Referencias

- Angelillo-Scherrer A, de Frutos P, Aparicio C, Melis E, Savi P, Lupu F, Arnout J, Dewerchin M, Hoylaerts M, Herbert J, Collen D, Dahlbäck B, Carmeliet P. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nat Med*. 2001 Feb;7(2):215-21.
- Angelillo-Scherrer A.; Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. *J Clin Invest*. 2008 Feb 1; 118(2): 583-596.
- Bhattacharyya et al., Enveloped Viruses Disable Innate Immune Responses in Dendritic Cells by Direct Activation of TAM Receptors., *Cell Host Microbe*. 2013 August 14; 14(2): 136-147.
- Blume-Jensen P, Hunter T., Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001 May 17; 411(6835):355-65.
- Burbrige et al, S49076 is a novel kinase inhibitor of MET, AXL, and FGFR with strong preclinical activity alone and in association with bevacizumab. *Mol Cancer Ther*. 2013 Sep; 12(9): 1749-62
- Caraux, Q. Lu, N. Fernandez, S. Riou, J.P. Di Santo, D.H. Raulet, G. Lemke, C. Roth. Natural killer cell differentiation driven by Tyro3 receptor tyrosine kinases. *Nat. Immunol.*, 7 (2006), pp. 747-754
- Gjerdrum et al., Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. *PNAS*, 2010, 107 (3), 1124-1129
- Green et al., *BR. J. CANCER* vol. 94, 2006, page 1446

Hanahan D1, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000, Jan 7; 100(1):57-70.

Hafizi S., Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. FEBS J 2006 Dec;273(23):5231-44.

5 Hafizi S., Dahlback B. Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases. Cytokine Growth Factor Rev. 2006 Aug;17(4):295-304. Epub 2006 Jun 5.

Ito et al., THYROID. vol. 9, 1999, page 563

Jin Kyung Rho, Yun Jung Choi, Seon Ye Kim, et al., MET and AXL Inhibitor NPS-1034 Exerts Efficacy against Lung Cancer Cells Resistant to EGFR Kinase Inhibitors Because of MET or AXL Activation. Cancer Res. 2014 Jan 1;74(1):253-62.

10 Lemke & Carla V. Rothlin, Immunobiology of the TAM receptors. Nature Reviews Immunology 8, 327-336, 2008

Park et al., BLOOD vol. 113, 2009, page 2470

Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. Cell. 2007; 131:1124-1136)

15 Sharifet al., EXP. MCD. Vol. 203, 2006, page 1891

Shieh et al., NEOPLASIA vol. 7, 2005, page 1058

Sun et al., ONCOLOGY vol. 66, 2004, page 450

Sawabu et al., MOL CARCINOG vol. 46, 2007, page 155

20 Zhang et al., Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. Nature Genetics, 2012; 44(8):852-860.

Zhou et al., Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2015 Sep.

25 La invención se describe ahora adicionalmente de forma ejemplar en las tablas 1 - 4 que muestran datos de actividad de compuestos seleccionados en ensayos de unión del ejemplo 1 (tablas 1 y 2), en un ensayo de fosforilación del ejemplo 2 (tabla 3) y la estructura de los compuestos 1 - 280 incluyendo datos de 1H-RMN (tabla 4).

Tabla 1. Actividad de unión a quinasa Axl, Mer y TYRO3

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
1	A	A	B	31	A	A	C
2	A	A	A	32	A	A	A
3	A	A	A	33	A	A	A
4	A	A	B	34	A	A	A
5	A	A	A	35	B	A	C
6	A	A	A	36	A	A	A
7	C	A	C	37	A	A	B
8	A	A	B	38	A	A	B
9	C	A	C	39	A	A	A

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
10	A	A	A	40	A	A	C
11	A	A	B	41	A	A	B
12	A	A	A	42	B	A	C
13	A	A	A	43	C	C	C
14	A	A	A	44	A	A	C
15	C	B	C	45	A	A	A
16	A	A	B	46	C	C	C
17	A	A	A	47	B	B	C
18	A	A	A	48	A	A	A
19	A	A	A	49	B	A	B
20	A	B	B	50	B	C	C
21	A	B	B	51	B	B	C
22	B	A	A	52	C	C	C
23	A	A	A	53	C	C	C
24	B	A	C	54	C	C	C
25	B	C	C	55	A	B	A
26	A	A	B	56	A	A	A
27	A	A	A	57	A	A	A
28	B	B	C	58	A	B	B
29	B	A	B	59	A	A	A
30	C	B	C	60	C	C	C
61	A	A	A	91	B	B	B
62	B	A	C	92	A	A	A
63	B	B	B	93	A	A	B
64	A	A	A	94	B	A	B

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
65	A	A	A	95	B	A	B
66	A	A	B	96	A	A	C
67	B	A	B	97	A	A	C
68	A	A	C	98	C	C	C
69	C	B	C	99	A	A	B
70	B	A	B	100	A	A	B
71	C	B	C	101	A	A	B
72	C	B	C	102	A	B	B
73	A	A	B	103	B	B	B
74	B	A	B	104	A	A	A
75	B	B	C	105	A	A	B
76	A	A	A	106	A	A	B
77	B	A	B	107	A	A	A
78	C	B	C	108	A	A	A
79	A	A	A	109	B	C	C
80	A	A	B	110	A	B	B
81	A	A	B	111	A	A	A
82	A	A	A	112	A	A	A
83	A	A	B	113	A	A	B
84	B	A	C	114	A	A	C
85	A	A	B	115	A	A	C
86	A	A	B	116	A	A	C
87	A	A	A	117	A	A	B
88	C	B	C	118	B	A	B
89	A	A	A	119	B	B	B

ES 2 807 851 T3

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
90	A	A	B	120	A	A	C
121	B	A	C	151	A	A	A
122	C	C	C	152	C	A	C
123	B	B	C	153	A	A	A
124	A	A	A	154	A	A	C
125	A	A	A	155	A	A	B
126	A	A	C	156	A	A	A
127	A	A	C	157	A	A	C
128	A	A	A	158	B	C	C
129	A	A	C	159	C	C	C
130	A	A	B	160	A	A	C
131	B	B	C	161	A	A	A
132	A	A	A	162	A	A	B
133	A	A	A	163	A	A	C
134	B	A	C	164	B	A	C
135	A	A	A	165	A	A	B
136	A	A	A	166	A	A	A
137	A	A	B	167	A	A	A
138	B	A	B	168	A	A	A
139	A	A	B	169	A	A	C
140	A	A	B	170	A	A	A
141	A	A	A	171	A	A	B
142	B	A	B	172	A	A	A
143	A	A	A	173	A	A	A
144	A	A	B	174	A	A	A

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
145	C	C	C	175	A	A	A
146	A	A	A	176	A	A	B
147	A	A	A	177	A	A	A
148	A	A	C	178	A	A	A
149	A	A	A	179	A	A	A
150	A	A	A	180	B	B	C
181	A	A	A	211	B	B	B
182	A	A	A	212	B	B	B
183	A	A	A	213	C	B	C
184	A	A	A	214	B	B	B
185	A	A	A	215	A	A	A
186	B	A	B	216	B	B	C
187	A	A	A	217	C	B	C
188	A	A	A	218	B	B	B
189	A	A	A	219	B	B	B
190	A	A	A	220	C	C	C
191	A	A	A	221	C	C	C
192	A	A	B	222	B	B	C
193	A	A	A	223	C	B	C
194	A	A	A	224	A	A	B
195	A	A	A	225	A	A	B
196	A	A	A	226	A	A	B
197	A	A	A	227	A	A	A
198	A	A	A	228	C	B	C
199	A	A	C	229	A	A	A

ES 2 807 851 T3

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
200	A	A	A	230	A	A	C
201	C	B	C	231	A	A	A
202	1A	A	A	232	B	B	C
203	A	A	A	233	A	A	A
204	C	B	C	234	A	A	A
205	A	A	A	235	A	A	A
206	A	A	C	236	A	A	A
207	A	A	A	237	A	A	A
208	A	A	B	238	C	B	C
209	A	A	A	239	A	B	A
210	A	A	B	240	A	A	A
241	A	A	C	262	A	A	A
242	C	C	C	263	A	A	A
243	A	A	A	264	A	A	A
244	A	A	A	265	B	C	C
245	C	B	C	266	A	A	A
246	A	A	A	267	A	A	A
247	A	A	A	268	A	A	A
248	A	A	A	269	A	A	A
249	A	A	A	270	B	B	B
250	A	A	B	271	A	A	A
251	A	A	A	272	B	A	B
252	A	A	A	273	A	A	B
253	A	A	A	274	A	A	A
254	A	A	C	275	B	B	B

(continuación)

# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3	# de compuesto	Axl	Mer	TYRO3
255	A	A	A	276	A	A	B
256	B	B	C	277	C	B	A
257	A	A	A	278	A	A	B
258	A	A	A	279	A	A	A
259	A	A	A	280	A	A	A
260	A	A	A				
261	A	A	A				
Intervalo de actividad: A indica $< 0,1 \mu\text{M}$, B indica $0,1 \leq K_d < 1 \mu\text{M}$, C indica $\geq 1 \mu\text{M}$							

Tabla 2. Actividad de unión a quinasa Met

# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet
1	A	35	C	69	B
2	A	36	A	70	B
3	A	37	B	71	B
4	A	38	A	72	B
5	A	39	A	73	B
6	B	40	A	74	B
7	A	41	B	75	B
8	A	42	B	76	B
9	A	43	C	77	B
10	A	44	A	78	B
11	B	45	A	79	A
12	B	46	C	80	B
13	A	47	C	81	B
14	A	48	B	82	A
15	B	49	B	83	A

(continuación)

# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet
16	B	50	C	84	A
17	A	51	B	85	A
18	B	52	C	86	A
19	A	53	C	87	A
20	B	54	C	88	B
21	B	55	B	89	A
22	B	56	A	90	B
23	A	57	A	91	C
24	B	58	B	92	A
25	C	59	A	93	A
26	A	60	C	94	B
27	B	61	A	95	A
28	B	62	C	96	C
29	B	63	B	97	C
30	B	64	A	98	C
31	B	65	A	99	C
32	B	66	B	100	B
33	A	67	B	101	A
34	A	68	B	102	C
103	B	137	A	171	A
104	A	138	A	172	A
105	A	139	A	173	A
106	A	140	A	174	A
107	A	141	A	175	A
108	C	142	A	176	A

(continuación)

# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet
109	B	143	A	177	A
110	A	144	B	178	A
111	A	145	C	179	A
112	A	146	A	180	C
113	B	147	A	181	A
114	A	148	A	182	A
115	A	149	A	183	A
116	B	150	A	184	A
117	A	151	A	185	A
118	B	152	C	186	B
119	B	153	A	187	A
120	B	154	C	188	A
121	B	155	A	189	A
122	C	156	A	190	A
123	B	157	A	191	A
124	A	158	C	192	A
125	A	159	C	193	A
126	A	160	A	194	A
127	A	161	A	195	A
128	A	162	A	196	A
129	A	163	A	197	A
130	A	164	B	198	A
131	B	165	A	199	C
132	A	166	A	200	A
133	A	167	A	201	B

(continuación)

# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet
134	A	168	A	202	A
135	A	169	C	203	A
136	A	170	A	204	B
205	A	231	B	257	A
206	C	232	C	258	A
207	A	233	C	259	A
208	A	234	B	260	A
209	A	235	B	261	A
210	A	236	A	262	A
211	B	237	A	263	A
212	B	238	C	264	A
213	C	239	B	265	C
214	B	240	A	266	A
215	A	241	C	267	A
216	B	242	C	268	A
217	B	243	A	269	B
218	B	244	A	270	B
219	B	245	C	271	A
220	C	246	C	272	B
221	C	247	A	273	B
222	C	248	A	274	A
223	C	249	A	275	B
224	B	250	C	276	A
225	B	251	A	277	C
226	A	252	C	278	B

(continuación)

# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet	# de compuesto	cMet
227	A	253	A	279	A
228	B	254	C	280	A
229	A	255	A		
230	C	256	C		
Intervalo de actividad: A indica $< 0,1 \mu\text{M}$, B indica $0,1 \leq K_d < 1 \mu\text{M}$, C indica $\geq 1 \mu\text{M}$					

Tabla 3. Ensayo de fosforilación de Axl celular

# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , μM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , μM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , μM)
1	A	41	A	101	A
3	A	43	C	102	A
4	A	44	A	99	A
5	A	45	A	104	A
6	A	48	A	105	A
7	C	55	A	106	A
8	A	56	A	107	A
10	A	57	A	108	A
11	A	58	A	110	A
12	A	59	A	111	A
13	A	61	A	112	A
14	A	64	A	113	A
16	B	65	A	114	A
17	A	66	A	115	A
18	A	68	A	116	A
19	A	73	A	117	A
20	A	76	A	120	A

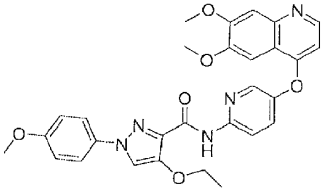
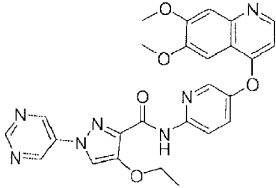
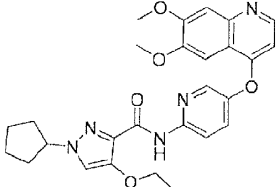
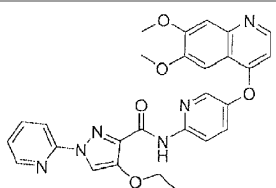
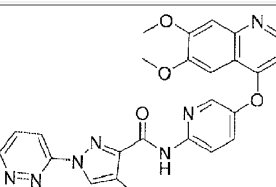
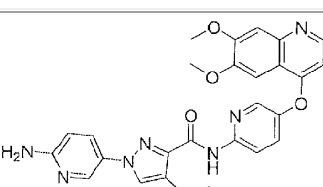
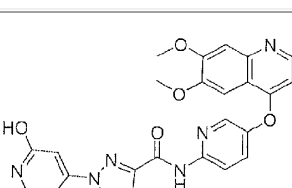
(continuación)

# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)
21	A	79	A	124	A
23	A	80	A	125	A
26	A	81	A	126	A
27	A	82	A	127	A
29	B	85	A	128	A
30	A	86	A	129	A
31	A	87	A	130	A
32	A	89	A	132	A
33	A	90	A	133	A
34	A	92	A	141	A
36	A	93	A	148	A
37	B	96	A	149	A
38	A	97	A	151	A
39	A	99	A	160	A
40	B	100	A	161	A
162	A	202	A	246	A
165	A	203	A	247	A
167	A	205	A	248	A
168	A	206	A	249	A
169	A	207	A	251	A
170	A	208	A	252	A
177	A	209	A	253	A
179	A	210	A	254	A
181	A	211	A	255	A
182	A	212	A	257	A

(continuación)

# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)	# de compuesto	Axl celular (IC ₅₀ , uM)
183	A	213	B	258	A
184	A	215	A	259	A
185	A	224	A	260	A
186	A	225	B	261	A
187	A	226	A	262	A
188	A	227	A	263	A
189	A	229	A	264	A
190	A	230	A	265	C
191	A	231	A	266	A
192	A	233	A	267	A
193	A	234	A	268	A
194	A	236	A	269	A
195	A	237	A	270	A
196	A	239	A	271	A
197	A	240	A	272	A
198	A	241	A	273	A
199	A	242	B	274	A
200	A	243	A		
201	B	244	A		
Intervalo de actividad: A indica < 0,1 uM, B indica 0,1 ≤ IC ₅₀ < 1 uM, C indica ≥ 1 uM					

La Tabla 4 resume los compuestos 1-280 en términos de sus estructuras y características correspondientes.

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
1		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63-7,67 (2H, m), 7,56-7,61 (3H, m), 7,45 (1H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,87 (3H, s), 1,57 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 542,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 9,20-9,23 (3H, m), 8,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,24 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (6H, s), 1,61 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,17 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,60-4,67 (1H, m), 4,06-4,12 (8H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,6 %, MS (ESI): m/z 504,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4		amorfo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,02 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,48-8,55 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,00-8,10 (1H, m), 7,90 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,40-7,47 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (1H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5		polvo blanco; amorfo; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 9,26 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 8,81 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42-8,49 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (1H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 514,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6		polvo de color amarillo; amorfo; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40-8,42 (2H, m), 8,35-8,39 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55-6,65 (2H, m), 6,27 (2H, brs), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 528,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 11,70 (1H, brs), 10,04 (1H, brs), 8,61 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,45-7,60 (2H, m), 7,40 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J = 7,6, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 529,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

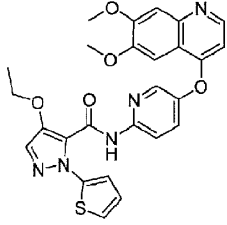
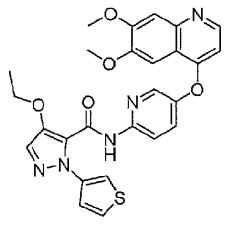
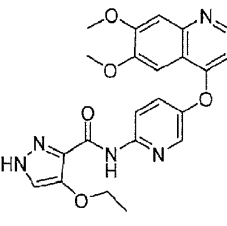
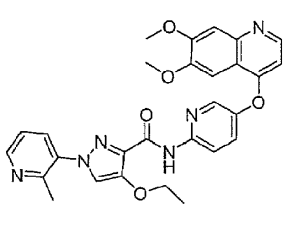
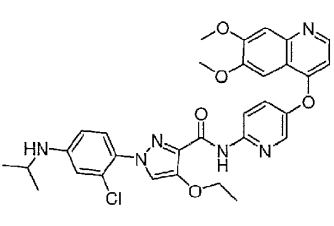
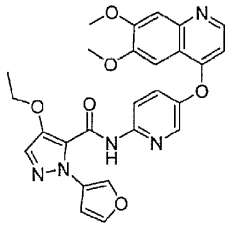
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
8		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, $t = 80$ °C): δ 9,58 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30-8,38 (2H, m), 8,03-8,18 (3H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,2 %, MS (ESI): m/z 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,05-8,10 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,51-6,57 (2H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,4 %, MS (ESI): m/z 529,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41-8,43 (2H, m), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 529,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
11		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,61 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,55 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,71 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 9,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

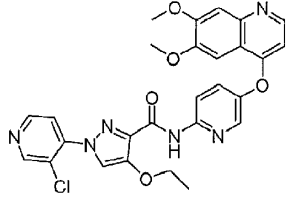
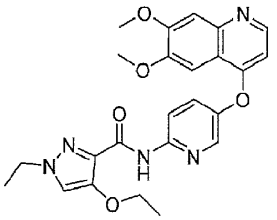
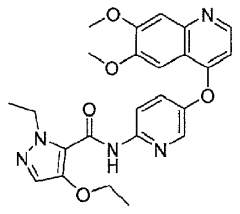
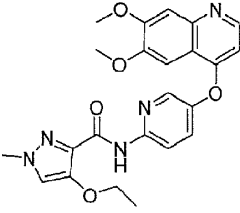
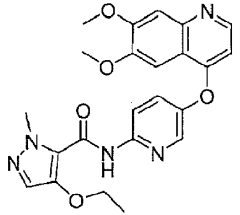
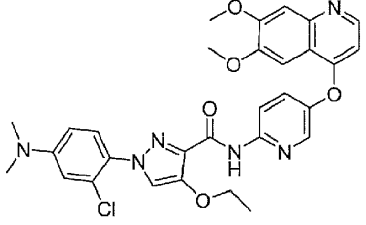
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
14		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,38 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,35 (3H, s, superpuesto con pico de H_2O), 1,47 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,03-8,05 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 519,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, brs), 8,52 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,39-7,43 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 5,6, 4,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,47 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,85-7,91 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,58 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,31 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 4,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,9 %, MS (ESI): m/z 546,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

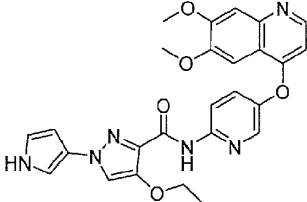
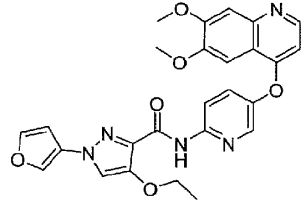
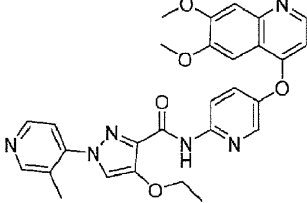
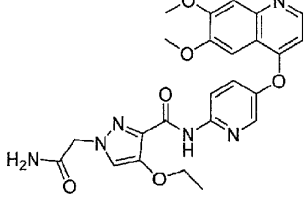
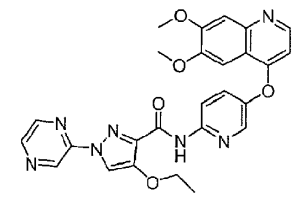
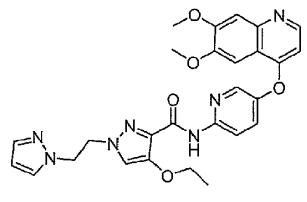
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
20		amorfo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,22 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 5,6, 1,6 Hz), 7,41 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 4,0, 1,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 5,6, 4,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,30 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 [M+H] ⁺ .
21		amorfo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,63-7,66 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 5,2, 3,2 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,23-7,26 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,30 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 [M+H] ⁺ .
22		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 13,70 (0,4H, brs), 13,25 (0,6H, brs), 9,63 (0,6H, brs), 9,42 (0,4H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,33-8,44 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, m), 7,78 (0,6H, s), 7,64 (0,4H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,27 (0,8H, q, J = 6,8 Hz), 4,09 (1,2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,34-1,46 (3H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 436,0 [M+H] ⁺ . Es una mezcla de tautómeros de H RMN.
23		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,60 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,25 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 5,2 Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,50 (3H, s, superpuesto con DMSO), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,8 %, MS (ESI): m/z 527,0 [M+H] ⁺ .
24		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,71 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (6H, d, J = 6,4 Hz); LCMS: 99,5 %, MS (ESI): m/z 603,1[M+ H] ⁺ .
25		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,04 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,07 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,30 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,4 %, MS (ESI): m/z 502,1[M+ H] ⁺ .

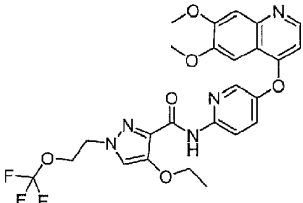
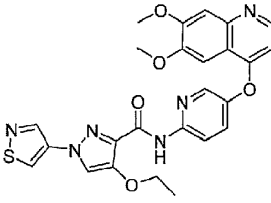
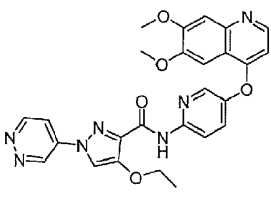
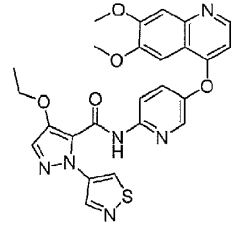
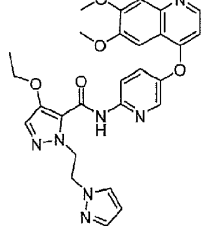
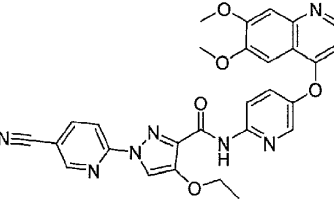
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
26		polvo blanco; amorfo; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,07 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,05-8,13 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 2,8 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 546,9 [M+H] ⁺ .
27		polvo blanco; amorfo; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,48 (1H, brs), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,16 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,11 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,50-1,56 (6H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 464,0 [M+H] ⁺ .
28		polvo blanco; amorfo; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,31 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,67 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,06 (3H, s), 4,05 (3H, s), 1,57 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 464,0 [M+H] ⁺ .
29		polvo blanco; amorfo; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,46 (1H, brs), 8,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,11 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,53 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 449,9 [M+H] ⁺ .
30		polvo blanco; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,27 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,23 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,57 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 450,0 [M+H] ⁺ .
31		polvo blanco; amorfo; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,90-4,00 (6H, m), 2,98 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 588,9[M+ H] ⁺ .

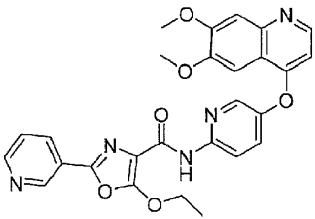
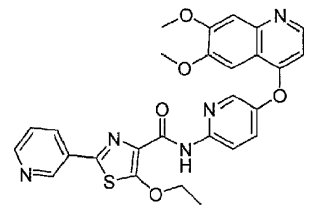
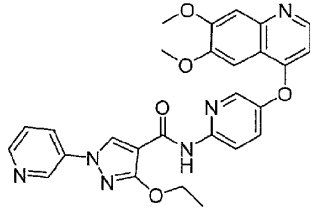
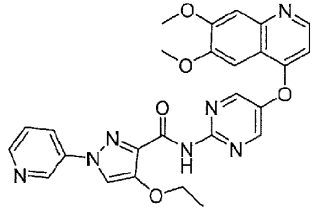
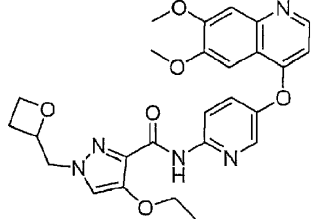
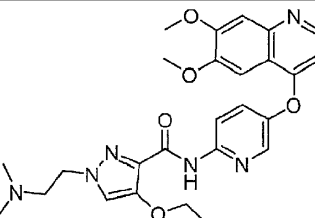
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
32		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,09 (1H, brs), 9,64 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,20 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24-7,27 (1H, m), 6,79-6,83 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,46-6,50 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 92,4 %, MS (ESI): m/z 501,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33		amorfo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,82 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 502,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
34		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,66 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,95 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 527,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
35		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,48 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,75 (1H, s), 7,58 (1H, brs), 7,52 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,78 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 493,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
36		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,18 (1H, brs), 9,45 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,59-8,61 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,24 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 % (la muestra se disolvió en DMSO, diluido con CH_3CN), MS (ESI): m/z 514,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
37		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,19 (1H, t, J = 2,0 Hz), 4,50-4,64 (4H, m), 3,92-4,02 (8H, m), 1,34 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,3 %, MS (ESI): m/z 530,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
38		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,61 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,83-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,45-4,56 (4H, m), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 548,0[M+ H] ⁺ .
39		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,4 %, MS (ESI): m/z 519,1[M+ H] ⁺ .
40		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,36 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,83 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 5,6, 2,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,9 %, MS (ESI): m/z 513,2[M+ H] ⁺ .
41		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 9,20 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,36 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 90,3 %, MS (ESI): m/z 530,1[M+ H] ⁺ .
42		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,53-7,61 (2H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,15 (1H, m), 4,89 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,27 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 530,1[M+ H] ⁺ .
43		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,21 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,49-8,55 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 538,1 [M+ H] ⁺ .

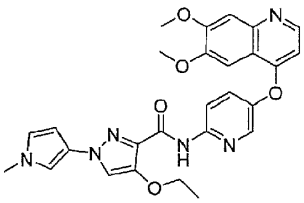
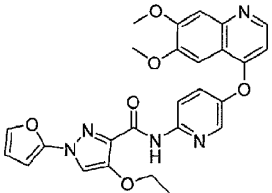
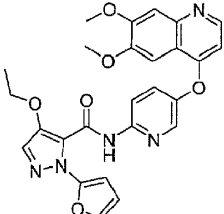
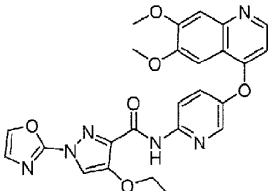
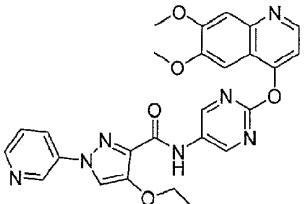
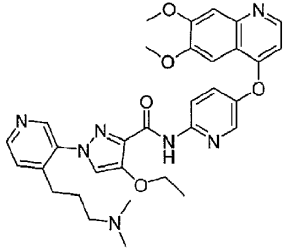
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
44		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 9,19 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,72 (2H, q, J = 7,2), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 514,0[M+H] $^+$.
45		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 9,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,69 (1H, dd, J = 5,2, 1,6 Hz), 8,54-8,62 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, td, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,44 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,07 (6H, s), 1,65 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 530,0 [M+H] $^+$.
46		sólido blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 9,21 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,56 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (6H, s), 1,51 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 513,1[M+H] $^+$.
47		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,35 (1H, brs), 9,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,60 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34-8,42 (1H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 514,1[M+H] $^+$.
48		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,00-5,10 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,30-4,45 (3H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 506,1[M+H] $^+$.
49		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,62 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,80-7,95 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25-4,40 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 2,90-3,10 (2H, m), 2,39 (6H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,9 %, MS (ESI): m/z 507,0[M+H] $^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
50		white; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,23 (1H, brs), 9,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,79 (1H, s), 8,63 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 538,0[M+ H] ⁺ .
51		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 4,82-4,93 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,31-4,40 (1H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 506,1[M+ H] ⁺ .
52		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,60-4,75 (2H, m), 4,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 3,10-3,30 (2H, m), 2,55 (6H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 507,0[M+ H] ⁺ .
53		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,93 (1H, brs), 8,96 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21-8,30 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,2 %, MS (ESI): m/z 538,1[M+ H] ⁺ .
54		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,41 (1H, brs), 9,62 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,18 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,63 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,24 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 539,0[M+ H] ⁺ .
55		sólido blanco; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 9,30 (2H, s), 8,50-8,60 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,27 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,08 (6H, s), 1,64 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,3 %, MS (ESI): m/z 539,2[M+ H] ⁺ .

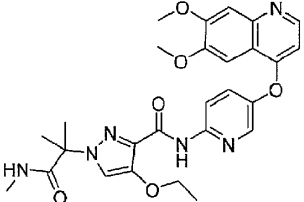
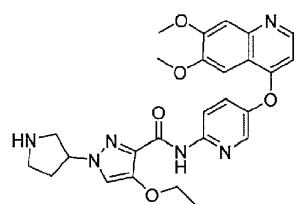
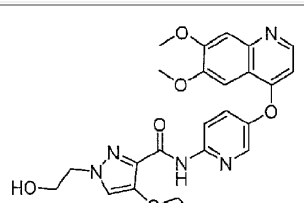
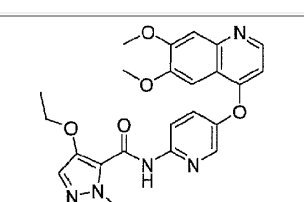
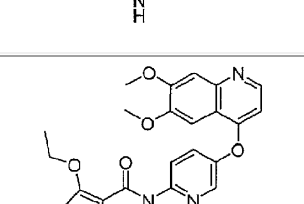
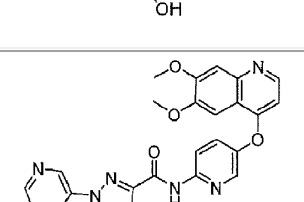
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
56		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,78 (1H, t, J = 2,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,41-6,44 (1H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,66 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,8 %, MS (ESI): m/z 515,2[M+ H] $^+$,
57		amorfo; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 3,2, 2,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98 %, MS (ESI): m/z 502,1[M+ H] $^+$.
58		amorfo; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,04 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 3,2, 2,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 502,1[M+ H] $^+$.
59		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,45-8,56 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,25 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,40-7,43 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,23 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,5 %, MS (ESI): m/z 503,2[M+ H] $^+$.
60		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,73 (1H, brs), 9,45 (2H, s), 9,32 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,89 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 514,1[M+ H] $^+$.
61		polvo blancuzco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,52-8,64 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,01-4,12 (6H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,49-2,60 (2H, m), 2,39 (6H, s), 1,38-1,46 (2H, m), 1,62 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,4 %, MS (ESI): m/z 598,3 [M+H] $^+$.

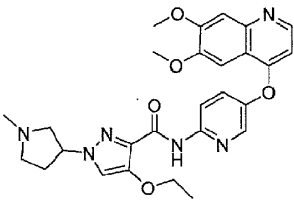
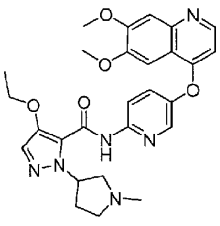
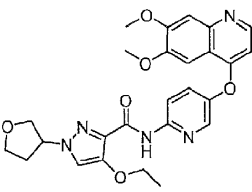
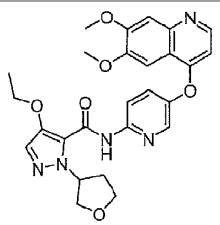
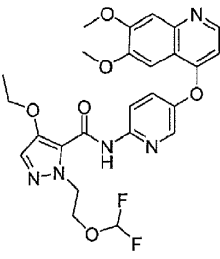
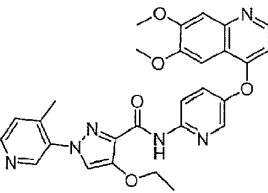
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
62		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,01 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 494,2[M+ H] $^+$.
63		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,84 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,51 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,57-7,67 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,33 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,01-4,11 (8H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 508,2[M+ H] $^+$.
64		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,80 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,08 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,73 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,26 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,8 %, MS (ESI): m/z 494,2[M+ H] $^+$.
65		polvo blancuzco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,56-8,65 (3H, m), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,43-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05-4,13 (6H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,23 (6H, s), 1,57-1,61 (3H, m, superpuesto con señal de H $_2$ O); LCMS: 97,1 %, MS (ESI): m/z 584,1[M+H] $^+$.
66		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,19 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 492,2[M+ H] $^+$.
67		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, q, J = 4,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,33 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,57 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 521,1[M+ H] $^+$.

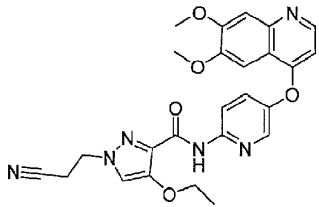
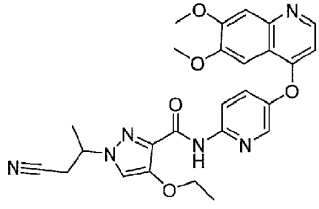
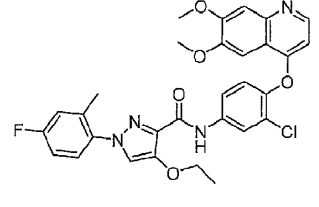
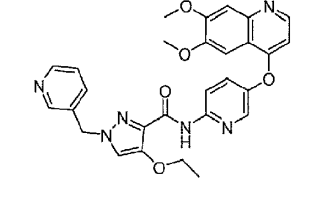
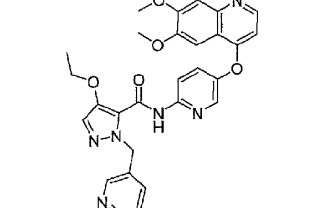
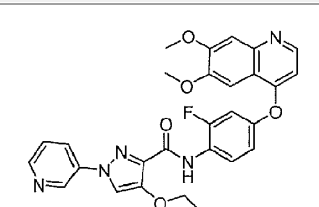
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
68		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,44-7,47 (1H, m), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,59 (3H, d, J = 4,4 Hz), 1,75 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,8 %, MS (ESI): m/z 535,2[M+ H] $^+$.
69		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 10,14 (1H, brs), 9,55 (1H, brs), 8,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,99 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,14-5,28 (1H, m), 4,00-4,17 (8H, m, superpuesto con señal de H $_2$ O), 3,56-3,71 (2H, m), 3,31-3,44 (2H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 96,5 %, MS (ESI): m/z 505. 1 [M+H] $^+$.
70		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,79 (2H, q, J = 5,2 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 480,2[M+ H] $^+$.
71		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72-9,90 (2H, m), 9,38 (1H, brs), 8,84 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,56 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,89 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,96-6,10 (1H, m), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,98-4,10 (6H, m), 3,60-3,70 (2H, m, superpuesto con señal de H $_2$ O), 3,21-3,38 (2H, m, superpuesto con señal de H $_2$ O), 2,27-2,45 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 505,2[M+H] $^+$.
72		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (1H, m), 4,59 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,72 (2H, q, J = 6,0 Hz), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 480,1[M+ H] $^+$.
73		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,54 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,59 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,08 (3H, s), 4,07 (3H, s), 3,44 (1H, s), 2,27 (6H, s), 1,50-1,60 (3H, m, superpuesto con pico de H $_2$ O); LCMS: 98,0 %, MS (ESI): m/z 570,1[M+H] $^+$.

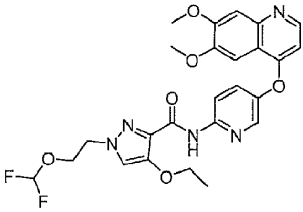
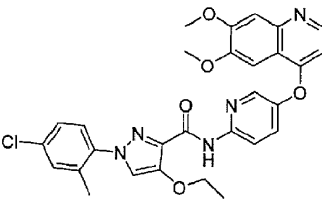
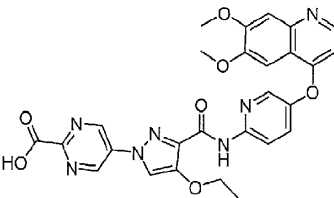
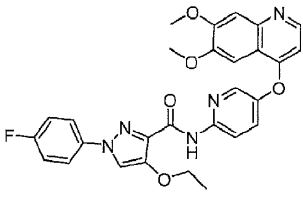
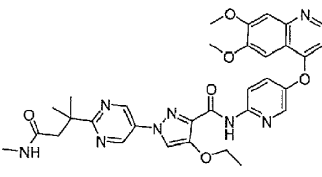
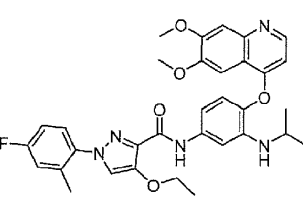
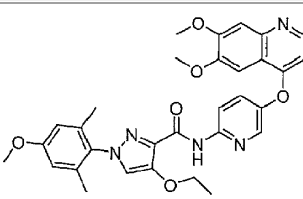
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
74		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,90-4,99 (1H, m), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,09 (3H, s), 4,08 (3H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,49-2,60 (1H, m), 2,40-2,47 (4H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 1,56 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 519,2[M+H] $^+$.
75		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,56-7,59 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,00-6,10 (1H, m), 4,27-4,29 (2H, m), 4,07 (6H, s), 2,88-3,02 (3H, m), 2,41-2,54 (6H, m), 1,57-1,62 (3H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 519,1[M+H] $^+$.
76		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,00-5,07 (1H, m), 4,11 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96-4,05 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 506,2[M+H] $^+$.
77		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,85-5,95 (1H, m), 4,29 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,92-4,05 (8H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,6 %, MS (ESI): m/z 506,2[M+H] $^+$.
78		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,62 (1H, t, $J = 75,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,79 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,8 %, MS (ESI): m/z 530,2[M+H] $^+$.
79		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,67 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99 %, MS (ESI): m/z 527,1[M+H] $^+$.

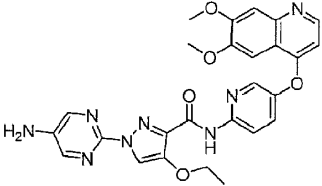
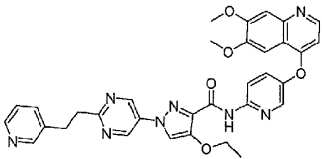
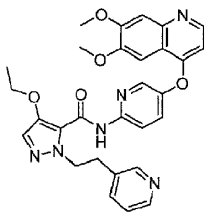
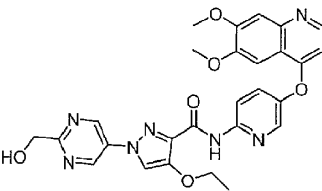
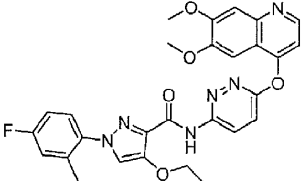
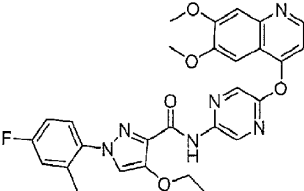
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
80		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 8,50-8,60 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,28 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,43 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,03-4,11 (6H, m), 3,04 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,58 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 489,1[M+H] $^+$.
81		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,62-4,73 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,02-4,10 (6H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 1,74 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 503,3[M+H] $^+$.
82		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,17 (1H, brs), 8,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz), 7,23 (1H, td, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,26 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,7 %, MS (ESI): m/z 577,2[M+H] $^+$.
83		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,75 (1H, dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,42 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 527,3 [M+H] $^+$.
84		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,45-8,52 (3H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,55-7,61 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,81 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,5 %, MS (ESI): m/z 527,1 [M+H] $^+$.
85		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 9,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,67 (1H, s), 8,59 (1H, dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,20 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J = 11,2, 2,4$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 530,1[M+H] $^+$.

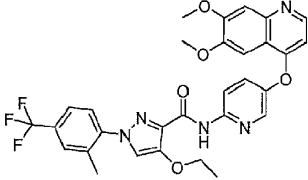
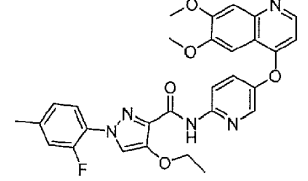
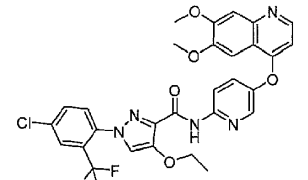
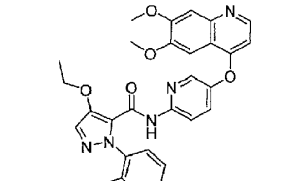
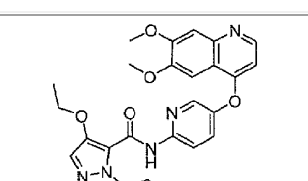
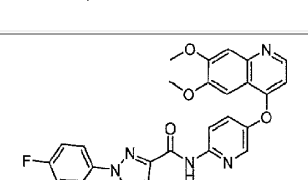
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
86		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,25-8,45 (2H, m), 7,65-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,68 (1H, t, J = 75,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,30-4,40 (2H, m), 4,20-4,28 (2H, m), 4,09 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,2 %, MS (ESI): m/z 530,1[M+H] $^+$.
87		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97 %, MS (ESI): m/z 560,1[M+ H] $^+$.
88		sólido blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,22 (1H, brs), 9,54 (2H, s), 8,79 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,58 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 558,1[M+H] $^+$.
89		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,97-8,02 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 530,2[M+ H] $^+$.
90		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,53 (1H, s), 8,51-8,57 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,73 (1H, brs), 4,12 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 2,86 (2H, s), 2,62 (3H, d, J = 5,2 Hz), 1,74 (6H, s), 1,54 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,0 %, MS (ESI): m/z 549,1[M+H] $^+$.
91		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,03 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,49-7,56 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,53-3,65 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 600,1[M+H] $^+$.
92		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,80 (3H, s), 1,99 (6H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,9 %, MS (ESI): m/z 570,1[M+ H] $^+$.

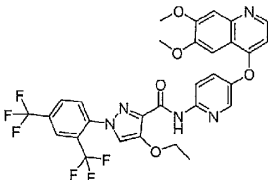
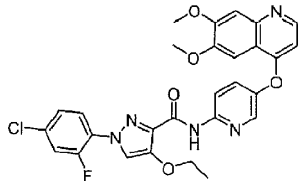
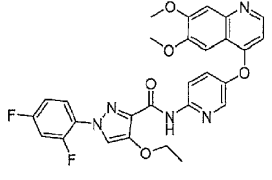
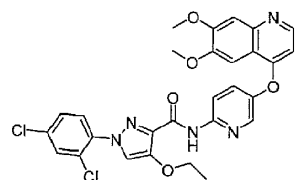
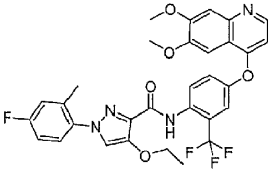
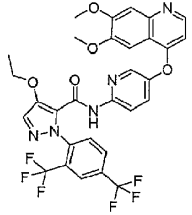
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
93		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30-8,45 (3H, m), 8,18 (2H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,83 (2H, brs), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 529,2[M+ H] $^+$.
94		Polvo color encarnado; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,38-8,41 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,75 (1H, s), 7,61 (1H, dt, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,54 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,41 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,8 %, MS (ESI): m/z 541,3 [M+ H] $^+$.
95		Polvo color encarnado; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 4,4, 1,2 Hz), 8,30-8,37 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,59 (1H, dt, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,1 %, MS (ESI): m/z 541,2[M+ H] $^+$.
96		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 9,39 (2H, s), 8,72 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,49 (1H, brs), 4,69 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 544,2[M+ H] $^+$.
97		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,88 (1H, s), 8,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,06 (3H, s), 4,00 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,55 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,9 %, MS (ESI): m/z 545,2[M+H] $^+$.
98		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,98 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,61 (2H, s), 8,14 (1H, s), 7,50-7,60 (1H, m), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,8 %, MS (ESI): m/z 545,1[M+H] $^+$.

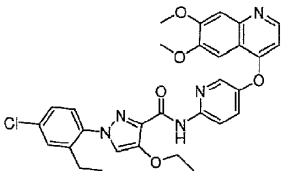
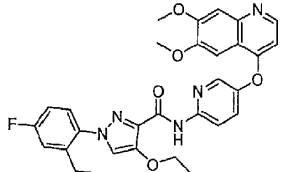
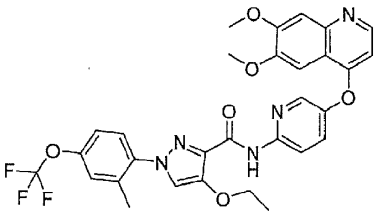
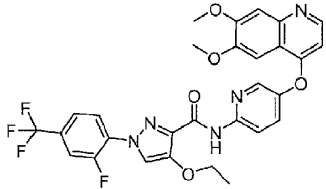
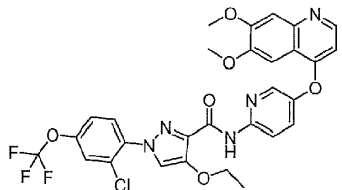
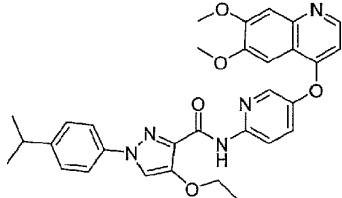
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
99		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,85-7,92 (2H, m), 7,71-7,82 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 594,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
100		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,7 %, MS (ESI): m/z 544,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
101		polvo blancos; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,0 %, MS (ESI): m/z 614,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
102		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,01 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,60-7,68 (1H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,39 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 94,6 %, MS (ESI): m/z 594,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
103		polvo blancos; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,62 (1H, brs), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,01 - 8,05 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,48 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,6 %, MS (ESI): m/z 614,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
104		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,67 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,78-7,93 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,1 %, MS (ESI): m/z 598,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
105		polvo blancos; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,32-8,39 (3H, m), 8,29 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 648,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
106		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,93 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
107		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91-8,01 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,60-7,69 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,29-7,39 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,5 %, MS (ESI): m/z 548,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
108		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 580,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
109		polvo de color amarillo claro; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,13 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,23 (1H, td, J = 8,8, 3,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 611,3 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
110		polvo blancos; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23-8,31 (2H, m), 8,06-8,12 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,42 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,49 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 94,8 %, MS (ESI): m/z 648,3 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.

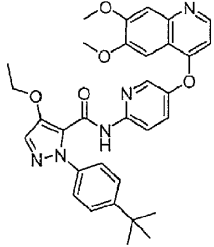
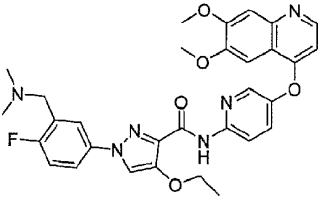
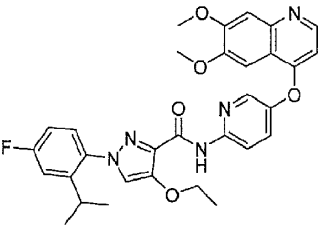
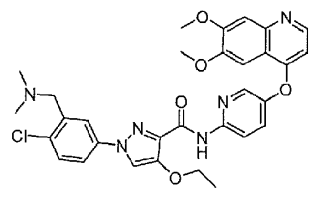
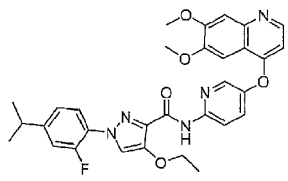
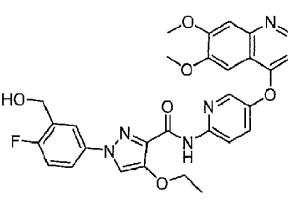
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
111		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,51-7,62 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,62 (2H, q, J = 7,6 Hz), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz); LCMS: 98,9 %, MS (ESI): m/z 574,3 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
112		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,41 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,24 (1H, td, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,56 (2H, q, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz); LCMS: 97,7 %, MS (ESI): m/z 558,2 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
113		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,21 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 610,2 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
114		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,02 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,5 %, MS (ESI): m/z 598,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
115		polvo blanco (amorfo); ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,28 (1H, s), 7,65-7,95 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 630,1 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.
116		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,54 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,39-7,46 (3H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,91-3,05 (1H, m), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,5 %, MS (ESI): m/z 554,4 $[\text{M}^+ \text{H}]^+$.

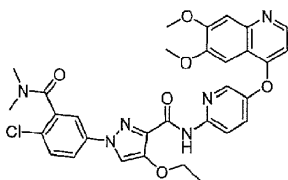
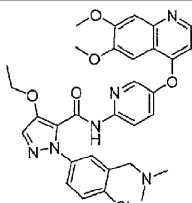
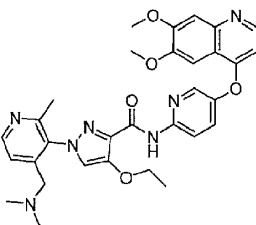
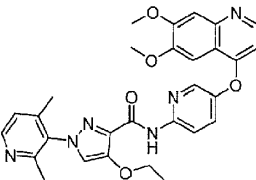
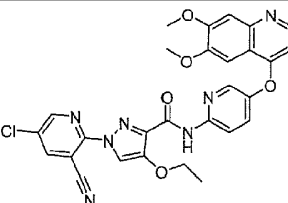
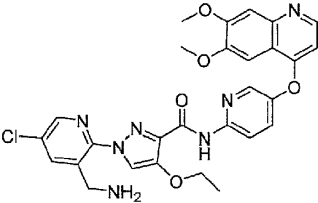
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
117		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,06 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,99 (6H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 554,3[M+ H] $^+$.
118		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,31-7,41 (4H, m), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (6H, d, J = 7,2 Hz); LCMS: 93,4 %, MS (ESI): m/z 554,3[M+ H] $^+$.
119		amorfo blanco blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,94 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 6,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,63 (1H, brs), 4,59 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,40 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,2 %, MS (ESI): m/z 573 2[M+ H] $^+$.
120		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,94 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,09 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,7 %, MS (ESI): m/z 614,1[M+ H] $^+$.
121		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 7,44 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 568,3 [M+ H] $^+$.
122		polvo blancuzco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,29-7,35 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,97-7,08 (2H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,08 (3H, s), 4,05 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,53 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 550,1 [M+H] $^+$.

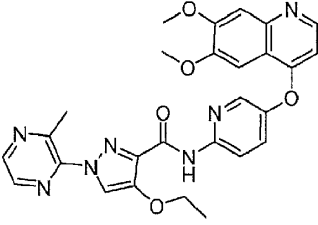
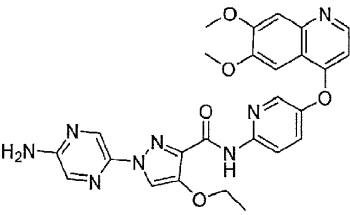
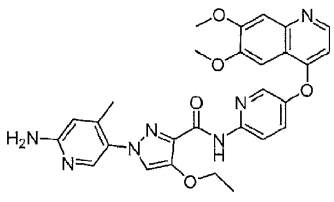
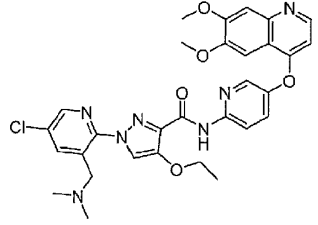
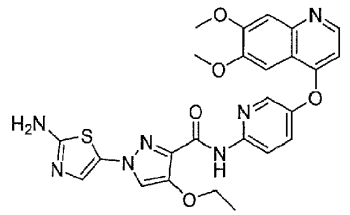
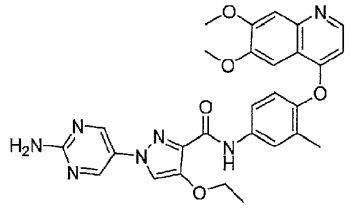
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
123		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,07 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 568,3[M+ H] $^+$.
124		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94-8,03 (1H, m), 7,83-7,93 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,39 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,53 (2H, s), 2,21 (6H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 587,2[M+ H] $^+$.
125		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,39-7,44 (2H, m), 7,23 (1H, td, J = 8,4, 2,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,77-2,85 (1H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,16 (6H, d, J = 8,0 Hz); LCMS: 95,6 %, MS (ESI): m/z 572,2 [M+H] $^+$.
126		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,91 (1H, brs), 8,64 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,89 (2H, dt, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,23 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,57 (2H, s), 2,25 (6H, s), 1,46 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 603,3 [M+ H] $^+$.
127		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,79 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,38-7,45 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,95-3,04 (1H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 572,4 [M+H] $^+$.
128		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,57 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 6,0, 2,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,80-7,87 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,50 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,8 %, MS (ESI): m/z 560,4[M+ H] $^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
129		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,05 (1H, brs), 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,01-8,07 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,83 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 617,3 [$M^+ H$] $^+$.
130		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,51 (2H, s), 2,20 (6H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 94,5 %, MS (ESI): m/z 603,2 [$M^+ H$] $^+$.
131		polvo blancuzco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,04-4,11 (6H, m), 3,50 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,33 (6H, s), 1,60 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,3 %, MS (ESI): m/z 584,4 [$M^+ H$] $^+$.
132		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,47-8,52 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 541,4 [$M^+ H$] $^+$.
133		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 572,3 [$M^+ H$] $^+$.
134		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,48-8,52 (2H, m), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,41 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,01 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,4 %, MS (ESI): m/z 576,3 [$M^+ H$] $^+$.

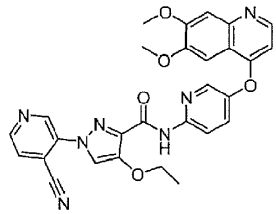
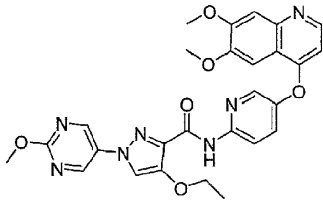
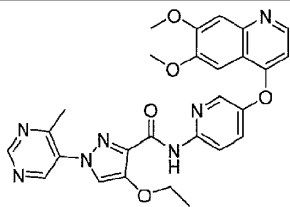
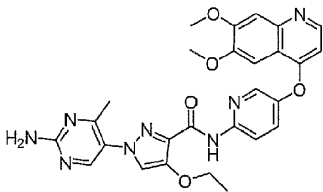
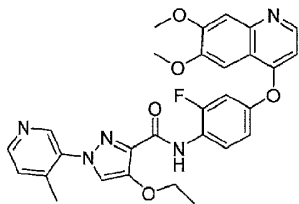
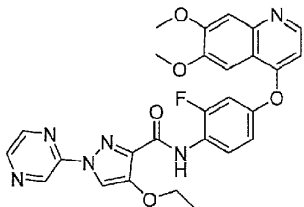
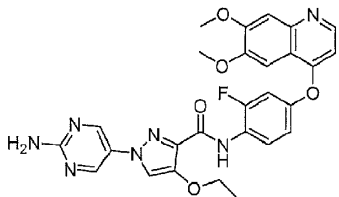
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
135		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47-8,55 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,85 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 96,8 %, MS (ESI): m/z 528,4[M+ H] $^+$.
136		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,91 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,34 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,74 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,3 %, MS (ESI): m/z 529,2[M+ H] $^+$.
137		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,40 (1H, s), 6,27 (2H, brs), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 542,3[M + H] $^+$.
138		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,57 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34-8,47 (3H, m), 8,22 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,17-4,30 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,16 (6H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,8 %, MS (ESI): m/z 604,5[M+ H] $^+$.
139		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,06 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,35-7,50 (3H, m), 6,75 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,2 %, MS (ESI): m/z 534,4[M+ H] $^+$.
140		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,34 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, brs), 6,31 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,3 %, MS (ESI): m/z 542,3 [M + H] $^+$.

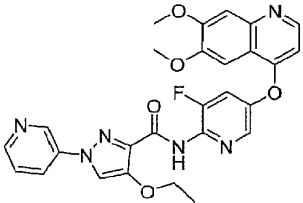
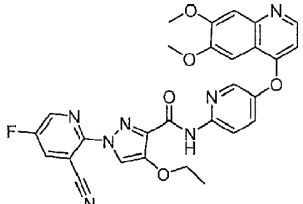
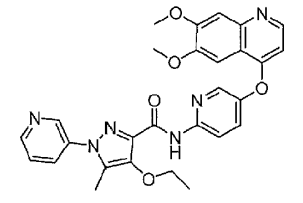
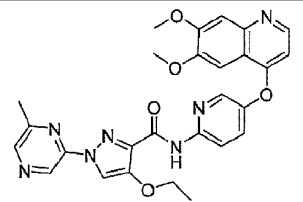
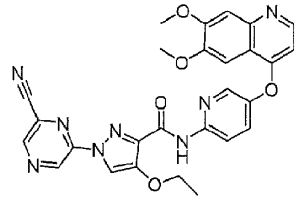
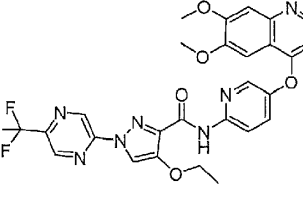
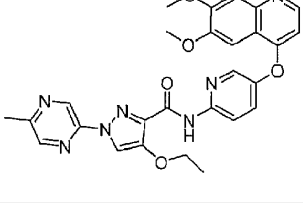
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
141		polvo blanco pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,15 (1H, brs), 8,79 (2H, s), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,34 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J = 13,6, 2,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,53 (1H, s), 7,46 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,02 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,06 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (6H, s), 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 546,3[M+H] $^+$.
142		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,46-8,52 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36-8,40 (2H, m), 8,10 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,14 (6H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 570,4[M+H] $^+$.
143		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,13 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,82 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 543,4[M+H] $^+$.
144		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,66 (2H, s), 8,80 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 582,3 [M+H] $^+$.
145		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 9,35 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,26 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 2,8 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 582,4 [M+H] $^+$.
146		polvo blanco.; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 8,81 (2H, s), 8,48 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,02 (2H, brs), 6,38 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (6H, s), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,6 %, MS (ESI): m/z 562,4 [M+H] $^+$.

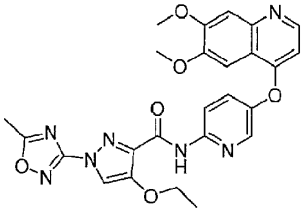
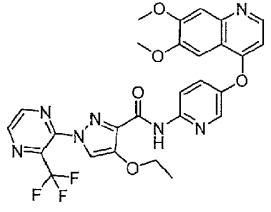
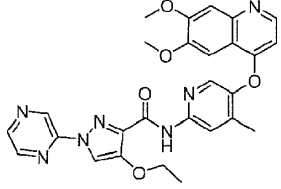
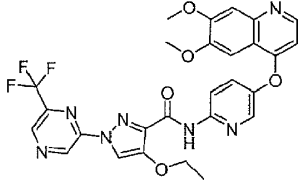
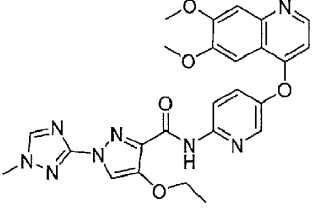
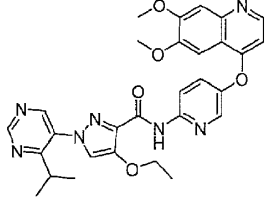
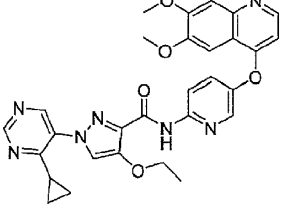
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
147		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 9,29 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,55-8,70 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,90-8,00 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,99 (3H, s), 3,98 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 538,3[M + H] $^+$.
148		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,00 (1H, brs), 9,18 (2H, s), 8,57 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,99 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 544,4 [M + H] $^+$.
149		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,95 (1H, brs), 9,16 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,02 (3H, s), 4,01 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,2 %, MS (ESI): m/z 528,4 [M+H] $^+$.
150		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 543,4[M+ H] $^+$.
151		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,18-8,27 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 544,3 [M + H] $^+$.
152		polvo blancuzco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 9,40 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,75 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,58-8,51 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,06 (6H, s), 1,58-0-1,58 (3H, m, superpuesto con pico de H $_2$ O); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 531,2 [M+H] $^+$.
153		polvo color marrón; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,74 (2H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, s), 8,21 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,03 (2H, brs), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,7 %, MS (ESI): m/z 546,2 [M+H] $^+$.

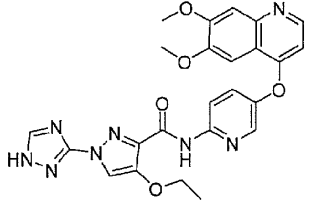
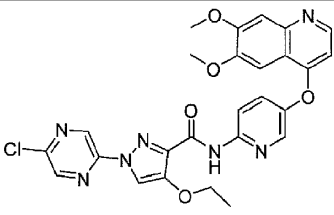
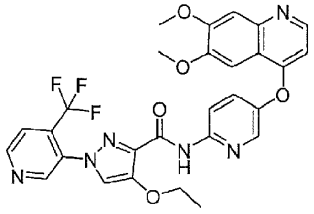
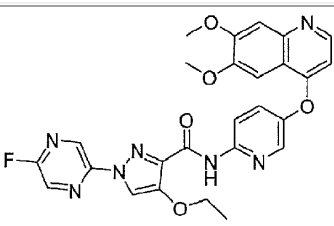
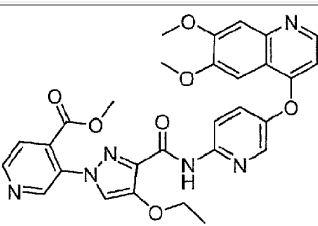
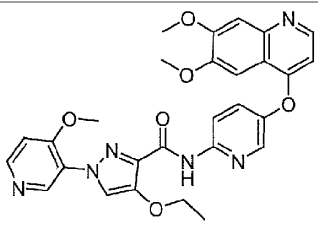
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
154		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,31 (1H, brs), 9,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,62 (1H, s), 8,55-8,60 (2H, m), 8,35-8,41 (2H, m), 8,06 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,4, 5,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,12 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
155		polvo blanco.; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,53 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,98 (3H, s), 3,97 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,4 %, MS (ESI): m/z 556,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
156		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,04 (1H, brs), 8,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,4, 5,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,35 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 527,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
157		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 9,27 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (6H, s), 2,61 (3H, s), 1,60 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,3 %, MS (ESI): m/z 528,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
158		sólido blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 9,56 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (6H, s), 1,63 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 539,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
159		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,32 (1H, brs), 9,60 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 582,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
160		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 9,36 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 - 8,26 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,08 (6H, s), 2,64 (3H, s), 1,58 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 528,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
161		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,98 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 - 8,46 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,71 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
162		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,41 (1H, brs), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,06 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,58 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,8 %, MS (ESI): m/z 582,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
163		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 9,49 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,45-8,55 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,33 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,24 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,09 (3H, s), 4,07 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,60 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 528,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
164		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 9,58 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,07 (6H, s), 1,62 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 582,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
165		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,06 (6H, s), 4,00 (3H, s), 1,55 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
166		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,48 (1H, brs), 9,24 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,39 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,17-3,27 (1H, m), 1,60 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,30 (6H, d, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,3 %, MS (ESI): m/z 556,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
167		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,32 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,19-2,28 (1H, m), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,14 -1,21 (4H, m); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

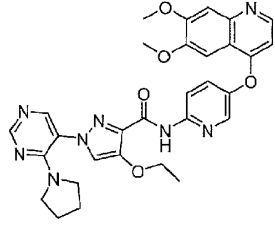
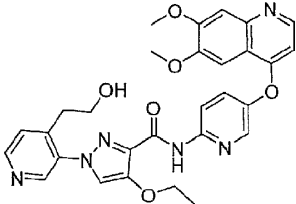
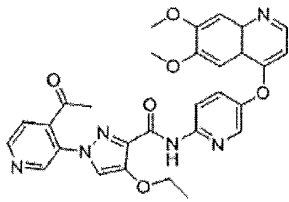
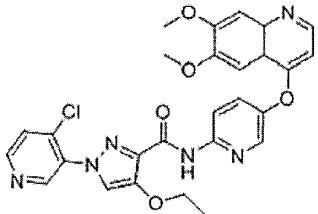
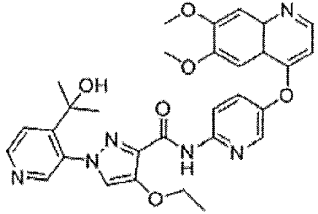
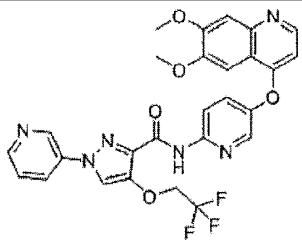
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
168		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,65 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 92,3 %, MS (ESI): m/z 503,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
169		sólido blancuzco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,55 (1H, brs), 9,25 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,60 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 548,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
170		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 8,92 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,58 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 94,9 %, MS (ESI): m/z 581,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
171		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,58 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,09 (3H, s), 4,08 (3H, s), 1,61 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 92,8 %, MS (ESI): m/z 532,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
172		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,53 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,1 %, MS (ESI): m/z 571,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
173		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 543,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

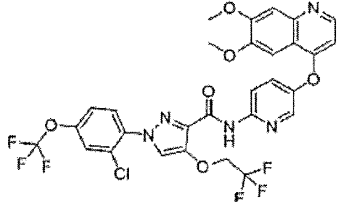
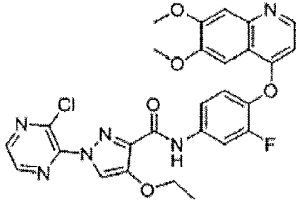
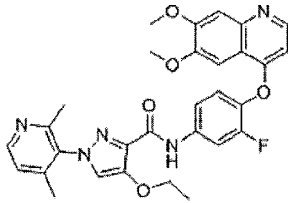
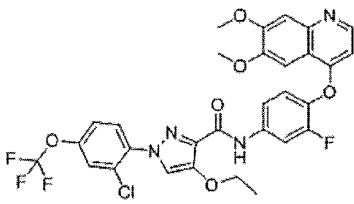
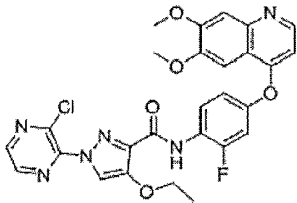
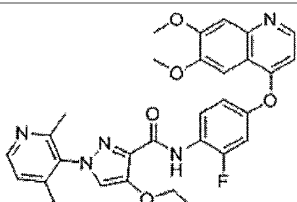
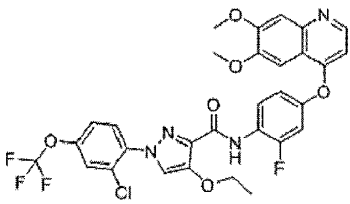
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
174		polvo de color amarillo; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,56 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,40-8,45 (2H, m), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,29 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,66 (2H, brs), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,9 %, MS (ESI): m/z 529,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
175		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,00 (1H, brs), 9,06 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2$, 3,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,11 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 93,8 %, MS (ESI): m/z 544,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
176		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,82 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2$, 3,2 Hz), 7,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,59 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,7 %, MS (ESI): m/z 585,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
177		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43-8,47 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,00 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,59 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,9 %, MS (ESI): m/z 548,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
178		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,15 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,59 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,9 %, MS (ESI): m/z 532,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
179		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,73 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,61 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 543,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
180		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,62-8,69 (2H, m), 8,59 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,15 (1H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,01-4,12 (8H, m), 3,29-3,55 (4H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,2 %, MS (ESI): m/z 583,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
181		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,78 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,81 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,953 (3H, s), 3,946 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 557,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
182		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,65 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,77 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,57 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,963 (3H, s), 3,956 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 555,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
183		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,91 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,32 (1H, s), 7,85-7,91 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,3 %, MS (ESI): m/z 547,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
184		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,68 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,48-8,60 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,19 (1H, s), 7,65-7,80 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,47 (1H, s), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (6H, s); LCMS: 97,9 %, MS (ESI): m/z 571,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
185		polvo blanco; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,27 (1H, s), 9,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,85 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 4,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 567,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

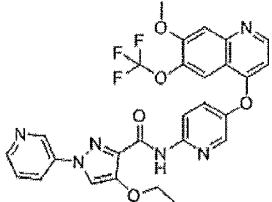
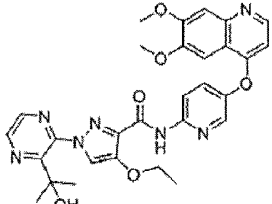
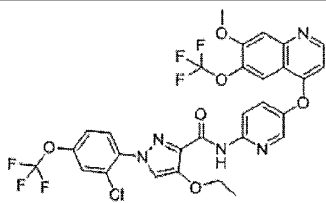
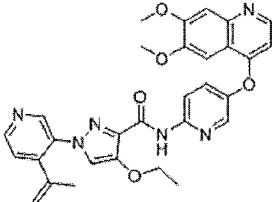
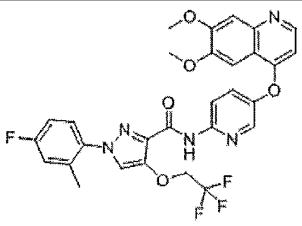
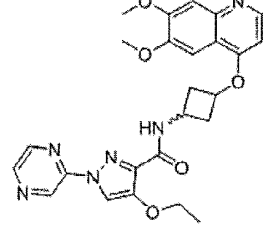
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
186		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,97 (1H, brs), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,93-7,98 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 98,6 %, MS (ESI): m/z 684,1 [M + H] $^+$.
187		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,38 (1H, brs), 8,70-8,80 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,6 %, MS (ESI): m/z 565,1[M + H] $^+$.
188		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,19 (1H, brs), 8,40-8,50 (2H, m), 8,00-8,10 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,40-7,50 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 558,1[M + H] $^+$.
189		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,28 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 10,8, 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 10,00 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 647,1[M + H] $^+$.
190		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,39 (1H, s), 8,20-8,27 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,2 %, MS (ESI): m/z 565,0 [M + H] $^+$.
191		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,21 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,13 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,1 %, MS (ESI): m/z 558,0 [M + H] $^+$.
192		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (1H, brs), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,17-8,27 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,41-7,47 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,3 %, MS (ESI): m/z 646,9 [M + H] $^+$.

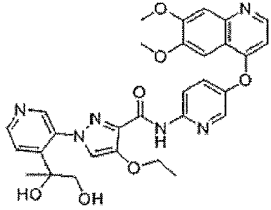
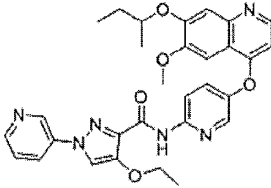
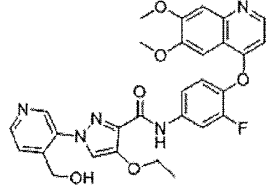
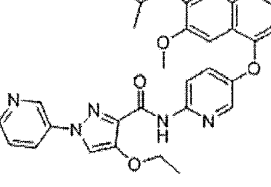
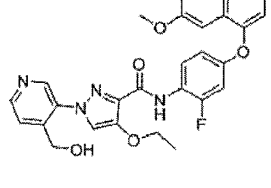
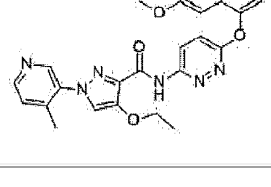
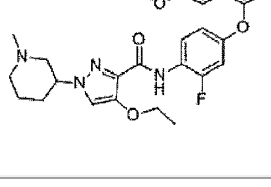
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
193		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,33 (1H, brs), 8,92 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,24 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (6H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,1 %, MS (ESI): m/z 564,1[M + H] $^+$.
194		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,88 (1H, s), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,19 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,49 (1H, s), 7,41-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,6 %, MS (ESI): m/z 564,0 [M + H] $^+$.
195		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,16 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,45-8,55 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 13,2, 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,53 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,48 (1H, brs), 4,05 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27 (6H, s); LCMS: 99,5 %, MS (ESI): m/z 588,2[M + H] $^+$.
196		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 9,01-9,07 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 598,0 [M + H] $^+$.
197		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,47 (1H, s), 8,26 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,49 (1H, s), 7,39-7,47 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,49 (1H, s), 4,13 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,27 (6H, s); LCMS: 97,2 %, MS (ESI): m/z 588,0 [M + H] $^+$.
198		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,07 (1H, s), 9,03 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,19 (1H, s), 8,00-8,15 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,06 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (6H, s), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 598,1[M + H] $^+$.

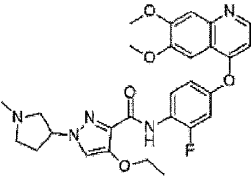
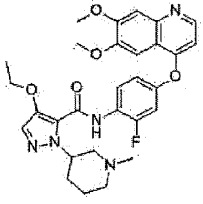
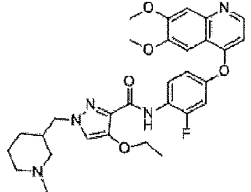
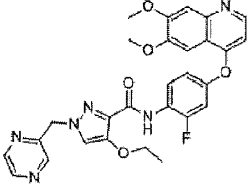
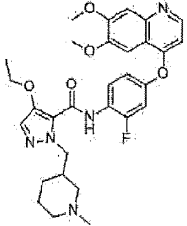
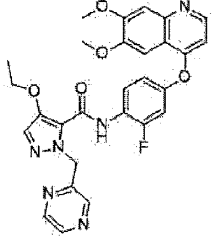
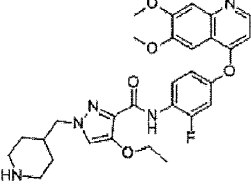
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
199		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,03 (1H, brs), 9,22 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,68 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,34-8,44 (2 H, m), 8,21 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,0, 4,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,06 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 567,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
200		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,99 (1H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,67 (6H, s), 1,62 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 572,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
201		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO, 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,80-8,05 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,66 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 97,74 %, MS (ESI): m/z 683,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
202		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,76 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,11 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,27 (1H, s), 5,05 (1H, s), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 553,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
203		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,28 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,45-7,65 (2 H, m), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,20-7,30 (1 H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,85 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,29 (3H, s); LCMS: 98,49 %, MS (ESI): m/z 597,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
204		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, brs), 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,55-8,65 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,43 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,10-5,30 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 2,69-2,80 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 98,6 %, MS (ESI): m/z 491,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. DE H RMN, contiene ~20 % Cis QWAX0248-01A.

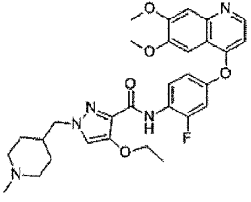
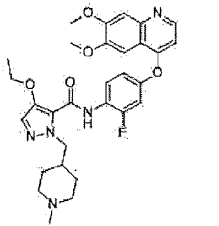
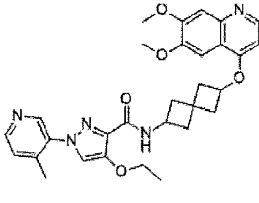
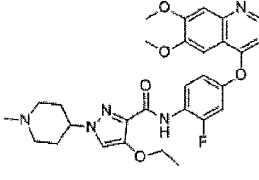
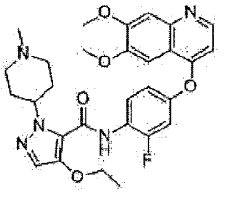
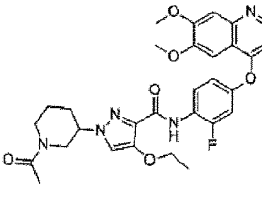
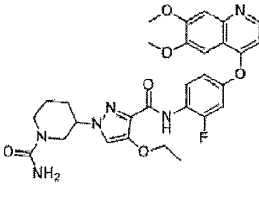
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
205		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,69 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,32 (1H, s), 4,83 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,16 (3H, s); LCMS: 95,7 %, MS (ESI): m/z 609,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
206		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,01 (1H, brs), 9,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,68 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,59-4,71 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 1,61-1,85 (2H, m), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 577,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
207		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,22 (1H, s), 8,73 (1H, brs), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J = 13,2, 1,6 Hz), 7,50-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,41 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,60 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 99,2 %, MS (ESI): m/z 581,9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
208		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,01 (1H, brs), 9,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,58-7,64 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,83-4,89 (1H, m), 4,20 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,37 (6H, d, J = 5,6 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 563,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
209		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,71 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,40-7,47 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,60 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 582,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
210		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,29 (1H, brs), 8,68 (1H, s), 8,60-8,65 (2H, m), 8,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,15 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 528,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
211		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,38 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,32 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,14-4,22 (1H, m), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,97-4,03 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,90-3,00 (1H, m), 2,60-2,65 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,14-2,20 (1H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,50-1,68 (3H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 572,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

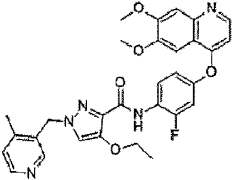
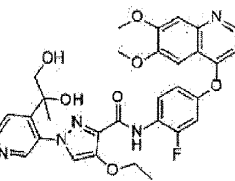
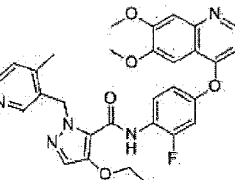
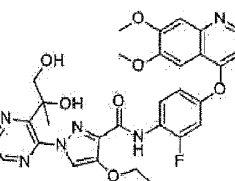
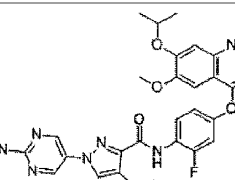
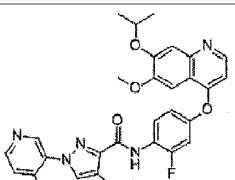
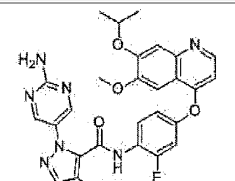
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
212		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,32 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,82 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,44 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,2), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,84-4,93 (1H, m), 4,08 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,76-2,85 (3H, m), 2,31-2,47 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,06-2,15 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 95,0 %, MS (ESI): m/z 536,2 [M + H] ⁺ .
213		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,40 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,64-4,71 (1H, m), 4,20-4,35 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,88-2,99 (1H, m), 2,59-2,64 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,03-2,20 (1H, m), 1,55-1,68 (4H, m), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 550,0 [M + H] ⁺ .
214		polvo blanco; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,24 (1H, brs), 8,72 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,94-7,07 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,99-4,16 (10H, m), 2,52-2,76 (2H, m), 2,16-2,35 (4H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,00-1,14 (1H, m); LCMS: 98,8 %, MS (ESI): m/z 564,1 [M + H] ⁺ .
215		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,60-8,65 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,35-7,38 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,54 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 545,0[M + H] ⁺ .
216		polvo blanco; ¹ H-RMN (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,47-8,63 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,95-7,09 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,55-4,66 (1H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,05 (6H, s), 2,57-2,82 (2H, m), 2,19-2,36 (4H, m), 1,87-2,00 (1H, m), 1,74-1,86 (3H, m), 1,58-1,65 (1H, m), 1,54 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,95-1,10 (1H, m); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 564,1 [M + H] ⁺ .
217		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,47 (1H, s), 8,52-8,54 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,40-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,91 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,92 (3H, s), 3,90 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 567,0[M + Na] ⁺ .
218		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,33 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,89-4,00 (8H, m), 2,92 (2H, d, J = 11,6 Hz), 2,37-2,46 (2H, m), 1,84-1,99 (1H, m), 1,33-1,48 (5H, m), 1,00-1,18 (2H, m); LCMS: 98,5 %, MS (ESI): m/z 572,0 [M + Na] ⁺ .

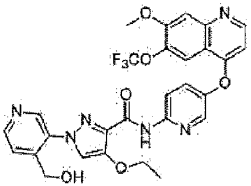
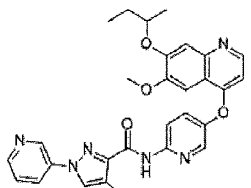
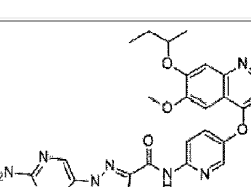
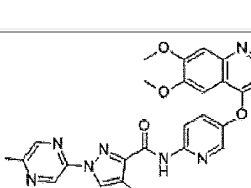
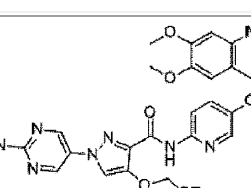
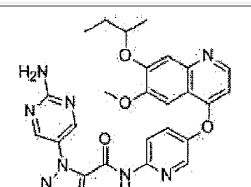
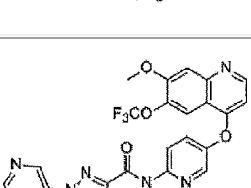
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
219		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,33 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,07 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,99 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,74 (2H, d, J = 11,2 Hz), 2,13 (3H, s), 1,74-1,85 (3H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,17-1,29 (2H, m); LCMS: 97,9 %, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
220		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s), 7,44-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,24 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,68-2,76 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,70-1,82 (2H, m), 1,34-1,48 (5H, m), 1,15-1,30 (2H, m). Cabe señalar que un protón se superpone con el pico de disolvente (δ 2,50); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
221		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,60 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,06 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,33 (1H, s), 7,29 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,84-4,95 (1H, m), 4,31-4,42 (1H, m), 4,02 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,90 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,77-2,86 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,16-2,36 (8H, m), 1,34 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 566,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
222		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,33 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,03-4,18 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,83-2,91 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,90-2,11 (6H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 572,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
223		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,55 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,10-5,23 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,83-2,93 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,95-2,05 (4H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 94,6 %, MS (ESI): m/z 550,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, m/z 572,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
224		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,27-8,39 (1H, m), 7,91 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,47-4,59 (0,5H, m), 4,27-4,38 (0,5H, m), 4,03-4,20 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,73-3,83 (0,5H, m), 3,48-3,60 (0,5H, m), 2,95-3,17 (1H, m), 2,77-2,89 (0,5H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,35-1,90 (5H, m), 0,77-0,89 (1H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 578,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, m/z 600,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
225		polvo blanco; ^1H -RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,29 (1H, s), 8,69 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,52 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,73 (2H, brs), 4,20-4,30 (1H, m), 3,95-4,17 (9H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 2,25-2,47 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 1,74-1,85 (1H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,53 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 579,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
226		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,23-8,34 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,41 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 558,1[M+ H] ⁺ .
227		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,47 (1H, brs), 8,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s), 8,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 8,08 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,38-7,51 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,30 (1H, s), 4,79 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,11 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,36-3,47 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (3H, s); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 604,1[M + H] ⁺ .
228		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,28-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,82 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 580,1[M+Na] ⁺ .
229		polvo de color amarillo pálido; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,50 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,25-8,35 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,43 (1H, dd, J = 11,6, 2,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,31 (1H, s), 4,70 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 1,30-1,40 (6H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 605,1 [M + H] ⁺ .
230		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,74 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,40 (1H, s), 8,21 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (2H, brs), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,14 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,92 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 574,1 [M + H] ⁺ .
231		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,71 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,29 (1H, s), 8,20 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 6,4 Hz), 3,92 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 588,1 [M + H] ⁺ .
232		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,23-8,33 (3H, m), 7,93 (1H, s), 7,42-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (2H, brs), 6,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,32 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,91 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 574,1 [M + H] ⁺ .

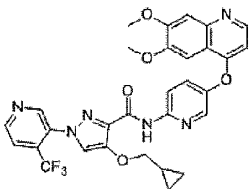
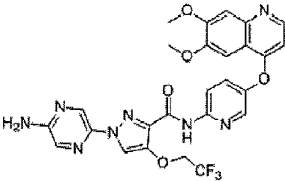
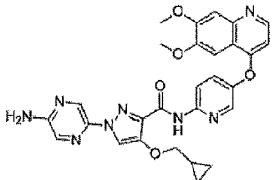
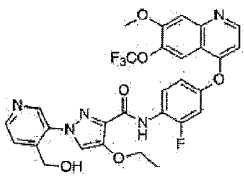
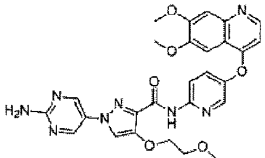
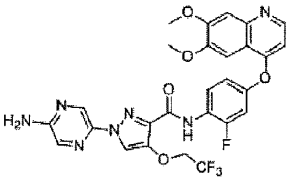
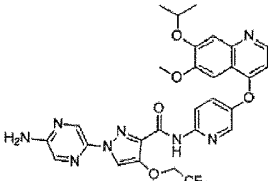
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
233		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,74 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,32 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 6,66 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,05 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 597,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
234		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,24 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,84 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 4,59-4,70 (1H, m), 3,94 (3H, s), 1,61-1,85 (2H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 609,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
235		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,08 (2H, brs), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,82 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,60-4,71 (1H, m), 3,94 (3H, s), 1,59-1,87 (2H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 625,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
236		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,47 (1H, brs), 9,40 (1H, s), 8,75-8,80 (2H, m), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,95 (2H, q, $J = 6,4$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 99,2 %, MS (ESI): m/z 602,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
237		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, s), 8,80 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,45-8,55 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,80-4,85 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 96,5 %, MS (ESI): m/z 583,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
238		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,32 (2H, s), 8,19 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,03 (1H, s), 7,66-7,84 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,06 (2H, q, $J = 9,2$ Hz), 4,60-4,67 (1H, m), 3,93 (3H, s), 1,63-1,80 (2H, m), 1,33 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,6$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 625,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
239		sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,05 (1H, brs), 9,20 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,67 (2H, brs), 8,59 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,34-8,38 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,05 (3H, s), 4,00 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,32-1,44 (1H, m), 0,61-0,67 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 615,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

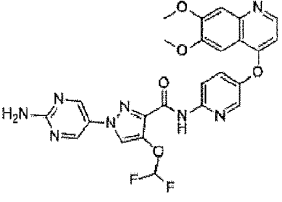
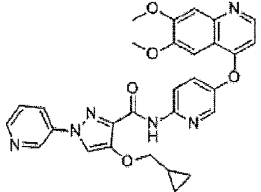
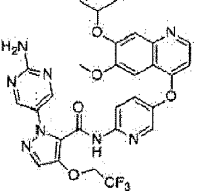
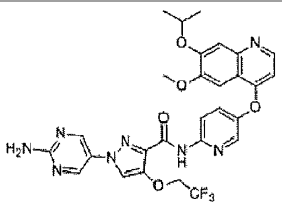
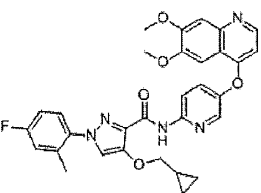
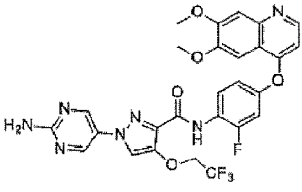
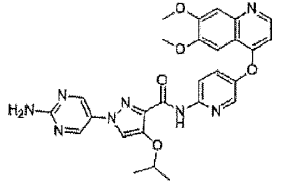
(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
240		polvo blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (1H, s), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40-8,42 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,04 (2H, brs), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,99-3,92 (8H, m), 1,34-1,37 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,38-0,42 (2H, m); LCMS: 98,5 %, MS (ESI): m/z 555,1 [M + H] $^+$.
241		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 583,1 [M + H] $^+$.
242		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,67-8,78 (3H, m), 8,40 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,46-7,55 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03 (2H, brs), 6,67 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,4 Hz), 4,05 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 600,0 [M + H] $^+$.
243		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,75 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,94 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,37-7,43 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,09 (2H, brs), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,73-4,93 (3H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 628,1 [M + H] $^+$.
244		sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,26 (1H, s), 7,85-7,95 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,90-4,00 (8H, m), 1,30-1,35 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 656,1 [M + H] $^+$.
245		polvo blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (2H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,03 (2H, brs), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40-4,45 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,73-3,75 (2H, m), 3,35 (3H, s); LCMS: 97,4 %, MS (ESI): m/z 581,1 [M + Na] $^+$.
246		Sólido de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, brs), 8,67 (1H, s), 8,46-8,55 (2H, m), 7,98 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,77 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,38-7,45 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (2H, brs), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,82-4,94 (3H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, J = 6,4 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 628,1 [M + H] $^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
247		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 9,06 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,94-4,00 (8H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,43 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 629,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
248		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,07 (1H, br), 8,75 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,78 (2H, br), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,90 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,80-4,05 (6H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 583,1,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
249		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,74 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,85-3,98 (6H, m), 1,25-1,43 (1H, m), 0,55-0,73 (2H, m), 0,35-0,49 (2H, m); LCMS: 95,2 %, MS (ESI): m/z 555,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
250		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (1H, s), 8,70-8,80 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 11,2, 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,60 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 636,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
251		polvo blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,91 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,40-8,45 (1H, m), 8,39-8,43 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,58 (1H, s), 4,20-4,25 (2H, m), 3,95 (6H, s), 3,70-3,75 (2H, m), 3,33 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 581,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
252		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,50-8,60 (2H, m), 7,99 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,35-7,48 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (2H, brs), 6,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,88 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 622,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
253		polvo de color amarillo pálido; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,75 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,79 (2H, brs), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,85-4,94 (3H, m), 3,94 (3H, s), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
254		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,39 (1H, brs), 8,86 (2H, s), 8,68 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,11 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 573,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
255		sólido blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,43 (1H, s), 8,30-8,38 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,55-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,95 (6H, s), 1,35-1,40 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 539,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
256		polvo blancuzco; ^1H -RMN. (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,38-8,43 (1H, m), 8,32 (2H, s), 8,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s), 7,75-7,83 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,06 (2H, q, J = 8,4 Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, J = 5,6 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
257		sólido blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,10 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,53-8,60 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,09 (2H, brs), 6,66 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,76-4,92 (3H, m), 3,95 (3H, s), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
258		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,13 (1H, s), 7,85-7,90 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,49-7,53 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,85-4,05 (8H, m), 2,27 (3H, s), 1,30-1,40 (1H, m), 0,59-0,66 (2H, m), 0,37-0,44 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 570,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
259		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,75 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,94 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,09 (2H, brs), 6,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,88 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 622,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
260		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40-8,44 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,43-4,54 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 565,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
261		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,03 (1H, brs), 9,11 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40-8,50 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,80-4,90 (2H, m), 3,95 (6H, s), 2,50-2,70 (1H, m), 1,15-1,25 (4H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 608,1 [M + H] ⁺ .
262		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,43 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,10 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,81-2,86 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 1,90-1,98 (4H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 569,1 [M + H] ⁺ .
263		polvo blancuzco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,75-7,83 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, td, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,92-4,00 (8H, m), 1,29-1,40 (1H, m), 0,58-0,66 (2H, m), 0,37-0,45 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 612,0 [M + Na] ⁺ .
264		polvo blancuzco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 6,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J = 10,8, 6,4 Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,93-3,99 (8H, m), 3,90 (3H, s), 1,27-1,40 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,37-0,45 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 608,1 [M + Na] ⁺ .
265		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,75-3,60 (2H, m), 3,18-3,05 (1H, m); LCMS: 97 %, MS (ESI): m/z 570,1 [M + H] ⁺ .
266		polvo blancuzco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,23 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,97-7,08 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,57-3,68 (4H, m), 2,63-2,72 (4H, m), 1,30-1,39 (1H, m), 0,59-0,68 (2H, m), 0,38-0,47 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 663,1 [M + Na] ⁺ .
267		polvo blanco; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,94 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92-8,00 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,59-7,69 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,33 (1H, t, J = 9,6 Hz), 6,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,91-4,04 (8H, m), 1,28-1,38 (1H, m), 0,57-0,69 (2H, m), 0,37-0,46 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 574,1 [M + H] ⁺ .

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
268		polvo blancuzco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39-8,45 (2H, m), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02-8,14 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,62-7,74 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,88 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 624,0 [M + Na] $^+$.
269		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 8,78 (2H, s), 8,46-8,54 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,48 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,44-3,58 (1H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 571,1 [M + H] $^+$, 593,1 [M + Na] $^+$.
270		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,07 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 6,0 Hz), 7,42 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 7,22 (1H, td, J = 8,0, 2,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,89-4,04 (8H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,48-1,61 (4H, m), 1,27-1,39 (1H, m), 0,57-0,67 (2 H, m), 0,36-0,44 (2 H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 624,1 [M + H] $^+$.
271		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,37 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,76-7,92 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,49 (1H, td, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,86 (2H, q, J = 8,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 618,0 [M + H] $^+$.
272		polvo blanco; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,18 (1H, s), 7,85-7,94 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,39-7,44 (3H, m), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 9,6, 2,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,87-3,99 (8H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 0,54-0,60 (2H, m) 0,33-0,39 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 670,1 [M + Na] $^+$.
273		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,35-8,45 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,4, 4,0 Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,53 (1H, s), 4,15-4,35 (2H, m), 3,95 (6H, s), 1,79 (3H, s), 1,32-1,43 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,40-0,51 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 620,0 [M + Na] $^+$.
274		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,32 - 8,44 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75-7,80 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,83 - 4,09 (8H, m), 2,21 (3H, s), 1,31-1,39 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,36-0,49 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 620,1 [M + Na] $^+$.

(continuación)

# de comp.	Estructura	Datos de caracterización
275		polvo blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,64 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,70-7,76 (1H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,33 - 7,49 (6H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,71 (2H, d, J = 7,2 Hz), 1,03-1,10 (1H, m), 0,47-0,53 (2H, m), 0,23-0,30 (2H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 654,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
276		polvo de color rosa; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,64-7,74 (1H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,41-7,51 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,29-7,34 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,95 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,20-2,29 (9H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 626,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
277		Sólido color amarillo claro; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,45-8,50 (2H, m), 7,98 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,37 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (6H, s), 2,28 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 561,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
278		polvo blanco; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,35 (1H, brs), 8,79 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,97-8,05 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,66 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,83 (2H, q, J = 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 617,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
279		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,39-8,48 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,84-7,92 (2H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,41 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,86 (2H, q, J = 8,4 Hz), 3,95 (6H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 617,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
280		sólido blanco; ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,23 (1H, brs), 8,86 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,44 (1H, s), 8,26-8,38 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,85 (2H, q, J = 8,0 Hz), 3,95 (6H, s), 2,67 (3H, s); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 626,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

I

Chemical structures 1-15 are shown, representing various substituted heterocycles and their derivatives. The structures include:

- 1. A substituted benzene ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 2. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 3. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 4. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 5. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 6. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 7. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 8. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 9. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 10. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 11. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 12. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 13. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 14. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .
- 15. A substituted pyridine ring with substituents R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} .

88

R⁷ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁸ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; alqueno C₁-C₆, heterociclilo, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, arilo, en particular fenilo, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

R¹⁰ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, por ejemplo F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)R⁷, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂NR⁷R¹³, CH₂OH, C(O)NR⁷R¹³, NO₂, y CN, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R¹¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alcoxi, en particular alcoxi C₁-C₃, por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF₃, halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m arilo, -(CH₂)_m heteroarilo, -NH(alquilo C₁-C₆), y OR⁸, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R¹³ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆, COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁵ no es metilo, metilciclopropilo, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino o iso-propilo;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁹ no es metilo o Cl;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

- entonces R¹¹ no es F,
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- 5 entonces R¹¹ no es F;
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,
- entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;
- 10 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es metilo, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- entonces R¹¹ no es F;
- 15 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- entonces R¹¹ no es F;
- 20 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,
- entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es Cl, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- 25 entonces R¹¹ no es F;
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,
- entonces R⁹ no es N,N-dimetiletan-amino;
- 30 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- entonces R¹¹ no es F;
- 35 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F, y R¹² es hidrógeno,
- entonces R⁹ no es metilo, Cl, benciloxi o hidroxilo;
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- 40 entonces R¹¹ no es metoxi;
- en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,
- 45 entonces R¹⁰ no es NO₂;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es metoxi;

5 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹⁰ no es NO₂;

10 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es metilo, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es F y R¹² es hidrógeno,

entonces R⁴ no es metoxi o metilo;

15 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es metoxi y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es metoxi y R¹² es hidrógeno,

20 entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es N, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z¹ es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo A, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es NO₂ o NH₂;

25 en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces Z¹ no es 3-piridina como se representa en el grupo A;

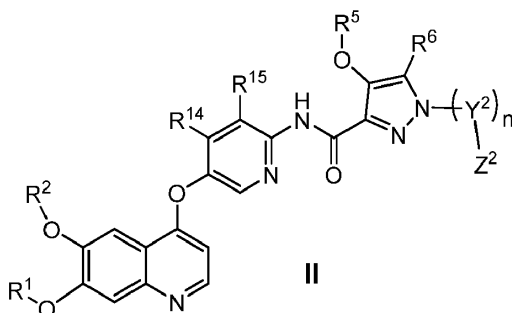
en la que, si n es 0, X¹ es CH, X² es CH, R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es F, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno y Z¹ es pirazol como se representa en el grupo A,

30 entonces R¹³ no es metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de X¹ y X² es N y el otro no, preferentemente X² es N y X¹ es CH.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que tiene la fórmula general II:



35 en la que

Y² es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH₂ y CH₂CH₂;

n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

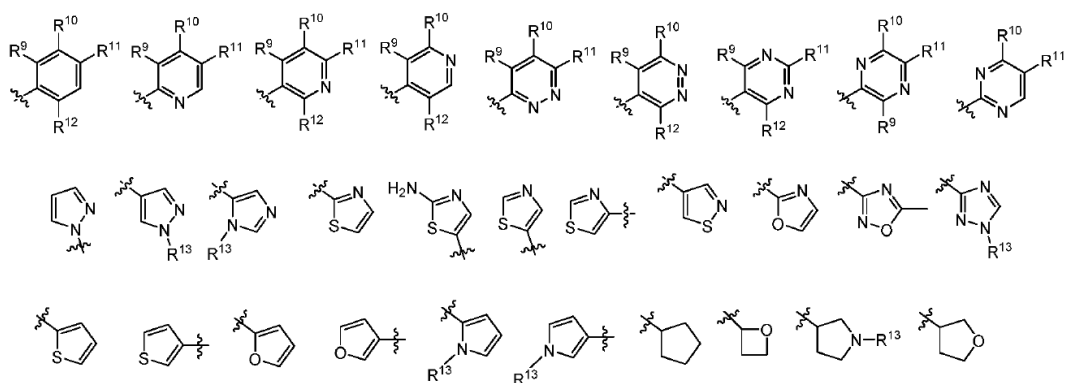
R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 R^5 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 , con heterociclilo o con O-(alquilo C_1-C_6); haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

R^6 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 ;

10 Z^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, CN, $C(O)R^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 y cualquier estructura del siguiente grupo B, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo B

R^7 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

15 R^8 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

20 R^9 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; alqueno C_1-C_6 , heterociclilo, haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , arilo, en particular fenoxi, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO_2 , NH_2 , CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

25 R^{10} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, por ejemplo F, Cl, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)R^7$, $CH_2NR^7R^{13}$, CH_2OH , $C(O)NR^7R^{13}$, NO_2 y CN, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

30 R^{11} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $NH_2-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), y OR^8 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

35 R^{12} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R^{13} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , COMe, $CONH_2$, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R¹⁴ y R¹⁵ son, en cada presencia, independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F, Cl, y metilo, el cual está opcionalmente sustituido;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁴ es hidrógeno, R¹⁵ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z² es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo B, R⁹ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹⁰ no es NO₂;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁴ es hidrógeno, R¹⁵ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z² es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo B, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es metoxi y R¹² es hidrógeno,

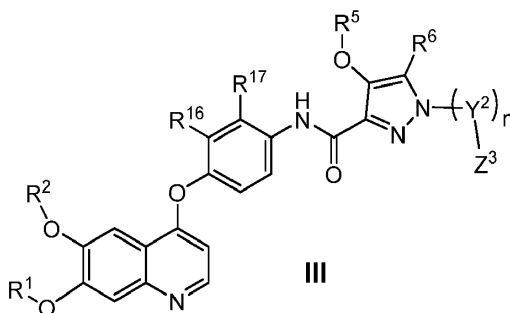
entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁴ es hidrógeno, R¹⁵ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z² es fenilo con sustituyentes R⁹-R¹² como se representa en el grupo B, R⁹ es hidrógeno, R¹⁰ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es NO₂ o NH₂;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula general III:



en la que

Y² es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH₂ y CH₂CH₂;

n es, independientemente, en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

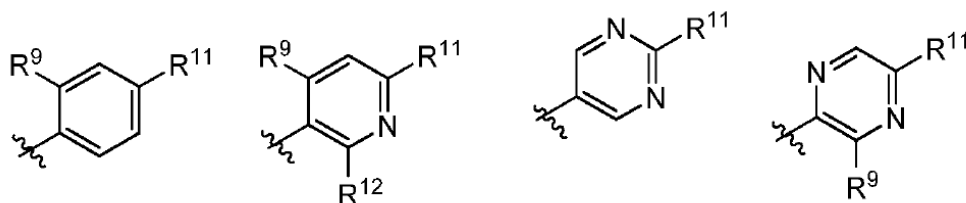
R¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃;

R² es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₃, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R⁵ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₁-C₆, con heterociclilo o con O-(alquilo C₁-C₆); haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

R⁶ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃;

Z³ es, en cada presencia, seleccionado independientemente de cualquiera de las estructuras como se representa en el siguiente grupo C, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo C

R^7 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 R^8 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

10 R^9 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; alqueno C_1-C_6 , heterociclilo, haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , ariloxi, en particular fenoxi, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N -dimetiletan-amino, F , Cl , NO_2 , NH_2 , CN , arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

15 R^{11} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , halógeno, por ejemplo F , Cl , CN , NO_2 , NH_2 , $NH_2-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), y OR^8 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

20 R^{12} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F , alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

25 R^{13} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , $COMe$, $CONH_2$, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R^{16} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F , Cl , y metilo;

R^{17} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo F , Cl , $NHCH(CH_3)_2$, CF_3 , $-CH_2OH$, alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, y metilo;

30 en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{16} es F , R^{17} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^3 es fenilo con sustituyentes R^9 y R^{11} como se representa en el grupo C, y R^9 es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F ;

en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{16} es F , R^{17} es hidrógeno, R^6 es hidrógeno, Z^3 es fenilo con sustituyentes R^9 y R^{11} como se representa en el grupo C, R^9 es hidrógeno, y R^{11} es F ,

35 entonces R^5 no es metilo, metilciclopropilo, N,N -dimetiletan-amino, N,N -dimetilpropan-1-amino o i -propilo;

en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{16} es F , R^{17} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^3 es fenilo con sustituyentes R^9 y R^{11} como se representa en el grupo C, y R^{11} es F ,

entonces R^9 no es metilo o Cl ;

40 en la que, si n es 0, R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^{16} es hidrógeno, R^{17} es hidrógeno, R^5 es etilo, R^6 es hidrógeno, Z^3 es fenilo con sustituyentes R^9 y R^{11} como se representa en el grupo C y R^9 es hidrógeno,

entonces R^{11} no es F ;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno y R¹¹ es F,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

5 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

10 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno, y R¹¹ es F,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es metilo, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

15 entonces R¹¹ no es F;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es hidrógeno,

entonces R¹¹ no es F;

20 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es hidrógeno, y R¹¹ es F,

entonces R⁵ no es iso-propilo o metilciclopropilo;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es Cl, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

entonces R¹¹ no es F;

25 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R¹¹ es F,

entonces R⁹ no es N,N-dimetiletan-amino;

en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, y R⁹ es metilo,

30 entonces R¹¹ no es metoxi;

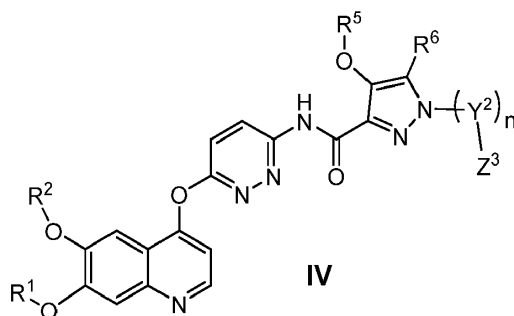
en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, Z³ es fenilo con sustituyentes R⁹ y R¹¹ como se representa en el grupo C, R⁹ es metilo, y R¹¹ es F,

entonces R¹⁷ no es metoxi o metilo;

35 en la que, si n es 0, R¹ es metilo, R² es metilo, R¹⁶ es F, R¹⁷ es hidrógeno, R⁵ es etilo, R⁶ es hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, R¹¹ es hidrógeno y R¹² es hidrógeno, entonces Z³ no es 3-piridina como se representa en el grupo C;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula general IV:



en la que

Y^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH_2 y CH_2CH_2 ;

n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

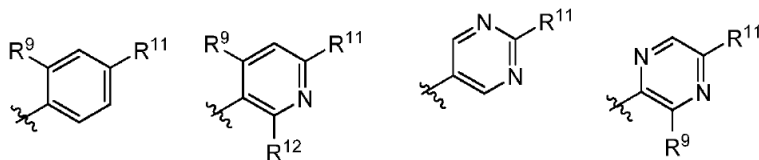
5 R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 ;

R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

10 R^5 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 , con heterociclilo o con O-(alquilo C_1-C_6); haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

R^6 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y CH_3 ;

Z^3 es, en cada presencia, seleccionado independientemente de cualquiera de las estructuras como se representa en el siguiente grupo C, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo C

15 R^7 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

20 R^8 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , y fenilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

25 R^9 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; alqueno C_1-C_6 , heterociclilo, haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , ariloxi, en particular fenoxi, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N-dimetiletan-amino, F, Cl, NO_2 , NH_2 , CN, arilo, en particular bencilo o fenilo, bencilhidroxilo y pirrolidinilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2, y 3;

30 R^{11} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alcoxi, en particular alcoxi C_1-C_3 , por ejemplo metoxi, haloalcoxi, por ejemplo OCF_3 , halógeno, por ejemplo F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $NH_2-(CH_2)_m$ arilo, $-(CH_2)_m$ heteroarilo, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), y OR^8 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; siendo m un entero, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

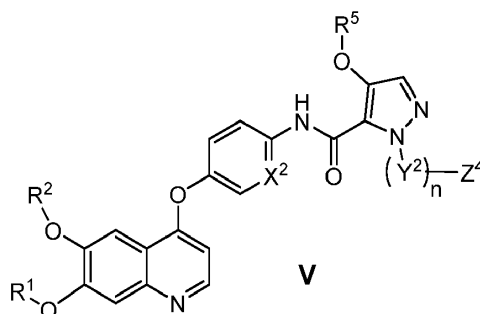
35 R^{12} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, en particular Cl o F, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 ; cicloalquilo C_1-C_6 ,

heterocicloalquilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, siendo m un entero independientemente en cada presencia seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

R^{13} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 , COMe, CONH₂, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto que tiene actividad inhibidora del receptor tirosina de la familia TAM y Met y que tiene la fórmula general V:



en la que

10 X^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CF y N;

Y^2 es, independientemente en cada presencia, seleccionado de CH₂ y CH₂CH₂;

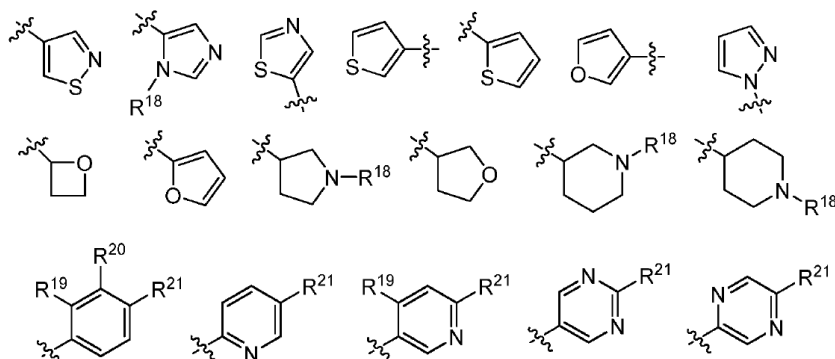
n es, independientemente en cada presencia, seleccionado de 0 y 1;

R^1 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 ;

15 R^2 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_3 , cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

R^5 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_1-C_6 , con heterociclilo o con O-(alquilo C_1-C_6); haloalquilo C_1-C_3 , por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-dimetiletan-amino, N,N-dimetilpropan-1-amino;

20 Z^4 es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo, etilo, -N(alquilo C_1-C_6)₂, en particular N(CH₃)₂, alcoxi, en particular C_1-C_3 alcoxi y haloalcoxi, por ejemplo OCH₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃ y cualquier estructura del siguiente grupo D, cualesquiera estructura de las cuales está opcionalmente sustituida;



grupo D

25 R^{18} es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , en particular metilo y etilo;

R¹⁹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, en particular metilo, y haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃;

R²⁰ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, en particular metilo y CH₂N(CH₃)₂;

- 5 R²¹ es, en cada presencia, independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, por ejemplo Cl o F, alquilo C₁-C₆, en particular metilo, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, haloalquilo C₁-C₃, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, NR¹⁸R¹⁹, en particular NH₂, y CN;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6 para su uso como agente farmacéuticamente activo.

- 10 8. El compuesto de las reivindicaciones 1-6 para su uso como inhibidor de un receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o un receptor tirosina quinasa de Met.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con, acompañado por, causado por y/o inducido por el receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o el receptor tirosina quinasa Met, preferentemente una hiperfunción de dicho receptor tirosina quinasa de la familia TAM y/o dicho receptor tirosina quinasa Met, en el que el trastorno inducido por el receptor tirosina quinasa de la familia TAM se selecciona de enfermedades infecciosas y trastornos hiperproliferativos, en el que, preferentemente, los trastornos hiperproliferativos se seleccionan del grupo que comprende cáncer, en particular cáncer inmunosupresor y metástasis tumorales primarias, o de cánceres refractarios, o de adenocarcinoma, melanoma corioideo, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma ampular, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer pancreático, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de corpus, síndrome CUP, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer de ovario, carcinoma endometrial, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, Tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, cérvix, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores de oído, tumores de nariz y de garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de uretra, cáncer de piel, cáncer de piel testicular, tumores cerebrales, metástasis cerebrales, cáncer de testículo, tumor de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de hueso, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis hepáticas, leucemia, tumor de párpado, cáncer de pulmón, cáncer de ganglios linfáticos, linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos del tracto gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer de recto, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas no Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásicos, osteosarcomas, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer de esófago, espinaliomas, linfoma de células T, timoma, carcinoma de trompas, tumores oculares, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que dicho uso está en combinación con otro agente anticancerígeno, preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento, más preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), por ejemplo erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib y pazopanib.

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, junto con al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además otro agente anticancerígeno, preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento, más preferentemente un inhibidor de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)), por ejemplo erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib y pazopanib.

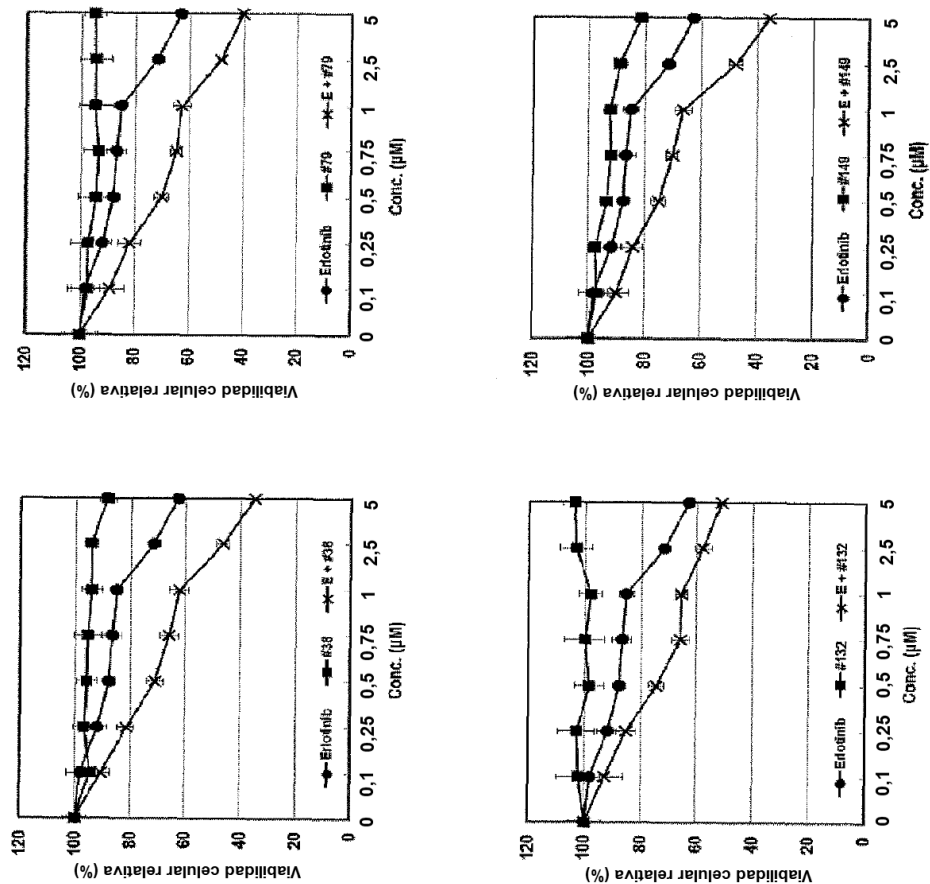


Figura 1. Efecto combinado de compuesto y erlotinib sobre la actividad de inhibición en Erlotinib - línea celular resistente

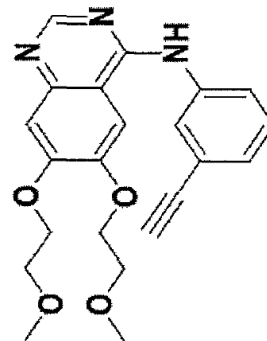


Figura 2. Estructura química de Erlotinib